



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MEME KANSERLİ HASTALARDA D VİTAMİNİNİN
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. İlkcan Çerçi Koçar

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç.Dr. Emel Sezer

MERSİN – 2015



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MEME KANSERLİ HASTALARDA D VİTAMİNİNİN
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. İlkcan ÇERÇİ KOÇAR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç.Dr. Emel SEZER

MERSİN - 2015

TEŐEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca yardım ve desteklerini esirgemeyen, deneyimlerinden yararlandığım, başta tez danıŐmanım Doç. Dr. Emel Sezer' e ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali Arıcan'ın nezdinde tüm hocalarıma, İç Hastalıkları bölümündeki tüm asistan doktor arkadaşlarıma, çalışmamızda bize yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalında görev yapan AraŐ. Gör. Dr. Didem Derici Yıldırım'a ve asistanlık eğitimim boyunca manevi desteğini, sabrını ve yardımlarını esirgemeyen eŐim İlker'e ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İlkcan ÇERÇİ KOÇAR

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	6
GİRİŞ AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
Meme Kanseri Epidemiyolojisi	9
Meme Kanseri Risk Faktörleri	11
Meme Kanseri Histolojik Tipleri	14
Semptomlar	16
Prognoz	17
Evre	20
Tanı	23
D Vitamini	29
D Vitamini Metabolizması	29
Vitamin D Eksikliği Nedenleri	32
D Vitaminin Vücuttaki Temel İşlevleri	34
Vitamin D Durumunun Değerlendirilmesi	35
D Vitaminin Eksikliğinin İskelet Sistemi Dışındaki Etkileri	35
Vitamin D Eksikliği Tedavisi	42
Türkiyede D Vitaminin Durumu	43
HASTALAR VE YÖNTEM	44
BULGULAR	46
TARTIŞMA	52
SONUÇ VE ÖNERİLER	56
KAYNAKLAR	57
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	75
TABLolar DİZİNİ	77
GRAFİKLER DİZİNİ	78

ÖZET

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır. Vitamin D eksikliği meme kanserinin önlenmesi için değiştirilebilir risk faktörü ve prognostik faktör olabilir. Meme kanserinin yüksek prevalansı, D vitamini düzeyi ile ilgisi göz önüne alındığında, meme kanserli kadınlarda serum D vitamini düzeyinin prognostik faktörlerle olan ilişkisini göstermek için bu çalışmayı yaptık.

Çalışmamızda; Mersin Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı polikliniğine Ocak 2013 ile Mayıs 2015 tarihleri arasında başvuran meme kanserli hastalardan serum 25 hidroksivitamin D (25(OH)D) düzeyleri ölçülmüş olanların medikal kayıtlarını taradık. Ayrıca Mersin Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Endokrinoloji Polikliniğine Ocak 2013 ile Mayıs 2015 tarihleri arasında başvurup serum 25(OH)D düzeyleri ölçülen ve malignite öyküsü olmayan 140 hastayı kontrol grubuna aldık. Meme kanserli hastalarda serum bazal 25(OH)D düzeyleri ile prognostik özellikler arasındaki ilişki araştırıldı.

Yaş ortalaması $55,64 \pm 11,8$ yaş aralığı 26-88 olan 137 hasta çalışmaya alındı. Hastaların %21,2'sinde metastaz vardı. Hasta grubunda D vitamini düzeyinin medyan değeri 15 ng/ml idi. Kontrol grubunda ortalama D vitamini düzeyi 25 ng/ml idi. Ortalama serum 25(OH)D düzeyi kontrol grubuna göre meme kanserli grupta anlamlı olarak daha düşük tespit edildi ($p < 0,001$).

Vitamin D düzeyi ile yaş arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0.216$, $p=0.011$). Hastalık evresi ve tümör greydi vitamin D düzeyi ile negatif korele idi ($p=0.006$, $p=0.008$). Median PFS vitamin D eksikliği olan grupta 108 (%95CI:74-141) ay iken D vitamini 20 ve üzeri olan grupta henüz ulaşılamamıştı. İki grup arasında anlamlı PFS farkı saptandı ($p=0.038$). Hastalık evresine göre düzeltme yapıldığında vitamin D eksikliğinin PFS üzerine olumsuz etkisi istatistiksel olarak anlamlılığını koruyordu ($p=0.002$).

Bu bulgulara dayanarak, hasta grubumuzda serum 25(OH)D düzeyi ve meme kanseri prognozu arasında bir ilişki olabilir sonucuna vardık.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, 25 hidroksivitamin D, prognoz

ABSTRACT

Importance of Serum Level of Vitamin D with Prognostic factor for breast cancer

Breast cancer is the most frequent malignancy and the second leading cause of cancer death in women. Vitamin D deficiency may be targeted potentially modifiable risk factors for the prevention of breast cancer. It may also be related with prognosis. Considering the high prevalence and importance of breast cancer and its relation with vit D level, we conducted this study to determine any correlation of breast cancer prognostic factors with serum level of vitamin D in women with breast cancer or none.

In our study; medical records of the patients with breast cancer who admitted to Mersin University School of Medicine, Oncology clinic from January 2013 to May 2015 and serum level of 25 hydroxy vitamin D (25(OH)D) was measured were screened. Also we examined 140 control patients who had serum level of 25 hydroxy vitamin D (25(OH)D) was measured, had no history of any malignancy. The correlation between serum baseline 25(OH)D levels and prognostic characteristics, were investigated at breast cancer patient.

137 patients with a mean age of $55,64 \pm 11,8$ (26-88) years were enrolled in the study. Metastasis was present in 21.2% of the cases. The mean serum level of 25(OH)D of patients was 15 ng/ml and the mean serum level of 25(OH)D of control group was 25 ng/ml. The median level of 25(OH)D was significantly lower in the patients with breast cancer group than controls ($p < 0,001$).

A significant positive correlation was found between vitamin D levels with age ($p = 0,011$). Disease stage end grade were correlated negatively with vitamin D levels ($p = 0,006$, $p = 0,008$). Median PFS in patients with vitamin D deficiency 108 months, while in the group with normal vitamin D had not been reached yet. PFS was statistically significant difference between the two groups ($p = 0,038$). When the correction is made according to disease stage Vitamin D deficiency remains negative effect on PFS was statistically significant ($p = 0,002$).

Based on these findings, we concluded between the patients serum 25 (OH) D levels and prognosis of breast cancer may be a relationship.

Key words: Breast cancer, 25 hydroxy vitamin D, prognosis

GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanser tipidir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer alır (1). Ülkemizde de kadınlarda tüm maligniteler içerisinde %22,9 sıklıkla ilk sıradadır (3). Meme kanseri etyolojisinde genetik, çevresel faktörler, yaş, yaşam tarzı, vücut ağırlığı, fiziksel aktivite, alkol ya da sigara kullanımı, endojen ve ekzojen hormonal faktörler, diyet gibi birçok faktör vardır (11). Bunlardan birisi olduğu düşünülen D vitamini yağdan eriyen steroid yapıda bir proreormondur. D vitaminin iki ana kaynağı vardır. Ya kolekalsiferol (Vitamin D3) olarak deride sentezlenir ya da besinlerle alınıp ergokalsiferol (Vitamin D2) olarak vücuda girer. D2 ve D3 vitaminin her ikisi de aynı yolla metabolize olur bu nedenle D vitamini olarak adlandırılır (102,104). Her iki formun da dolaşımdaki göstergesi serum 25 hidroksivitaminD3 (25(OH)D3)'tür, serumda bol miktarda mevcuttur ve en stabil metabolittir (131). Serum 25(OH)D düzeyi güneş ışığı ile maruziyet, yaşanılan bölgenin rakımı, kişilerin deri pigmentasyonun yoğunluğu, vücut kitle indeksi, yaş ve beslenme yolu ile alınan D vitamini miktarına göre değişmektedir (102,103). Serum 25(OH)D3 düzeyleri genel olarak D vitamini durumunun bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Fakat hangi düzeyin yeterlilik kabul edileceği hakkında tam bir fikir birliği yoktur (126). Birçok uzman tarafından serumda ölçülen 25(OH)D3 düzeyinin < 20 ng/mL (50nmol/L) olduğu haller D vitamini eksikliği olarak tanımlanır (127). 21-29 ng/mL (50-75 nmol/L) 25(OH)D3 düzeyleri, D vitamini yetersizliği olarak kabul edilir. 25(OH)D3 nın> 30 ng/mL olan değerleri yeterli olarak tanımlanır (134). Vitamin D'nin, kalsiyum, fosfor ve parathormon metabolizması üzerinde, vücudun büyüme ve gelişmesi üzerinde, hücrelerin farklılaşması ve immün sistem üzerinde birçok önemli etkileri olduğu; vitamin D eksikliğinin raşitizm, osteomalasinin yanı sıra multipl skleroz, tip 1 diyabet, prostat kanseri ve kolorektal kanser başta olmak üzere bazı kanser türleri ve bağışıklık sistemiyle bağlantılı hastalıklara, enfeksiyonlara yatkınlığa yol açabildiği çalışmalarda gösterilmiştir (161,162). Aktif D vitamininin muhtemel antikanser etkisi yaklaşık 30 yıldır hayvan ve hücre çalışmalarında gösterilmiştir. Malign hücrelerden Vitamin D Reseptör (VDR) eksprese edenlerin listesi oldukça geniştir. İn vitro hücre kültürü, invivo hayvan çalışmalarında aktif D vitamininin hücre diferansiyasyonunu arttırdığı, kanser hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, antiinflamatuvar, proapoptotik ve antiangiogenik özellikler sergilediği gösterilmiştir. Laboratuvar çalışmalarında aktif D vitamininin VDR'ye bağlanarak hücre proliferasyonundan sorumlu çeşitli genleri regüle ederek kanser

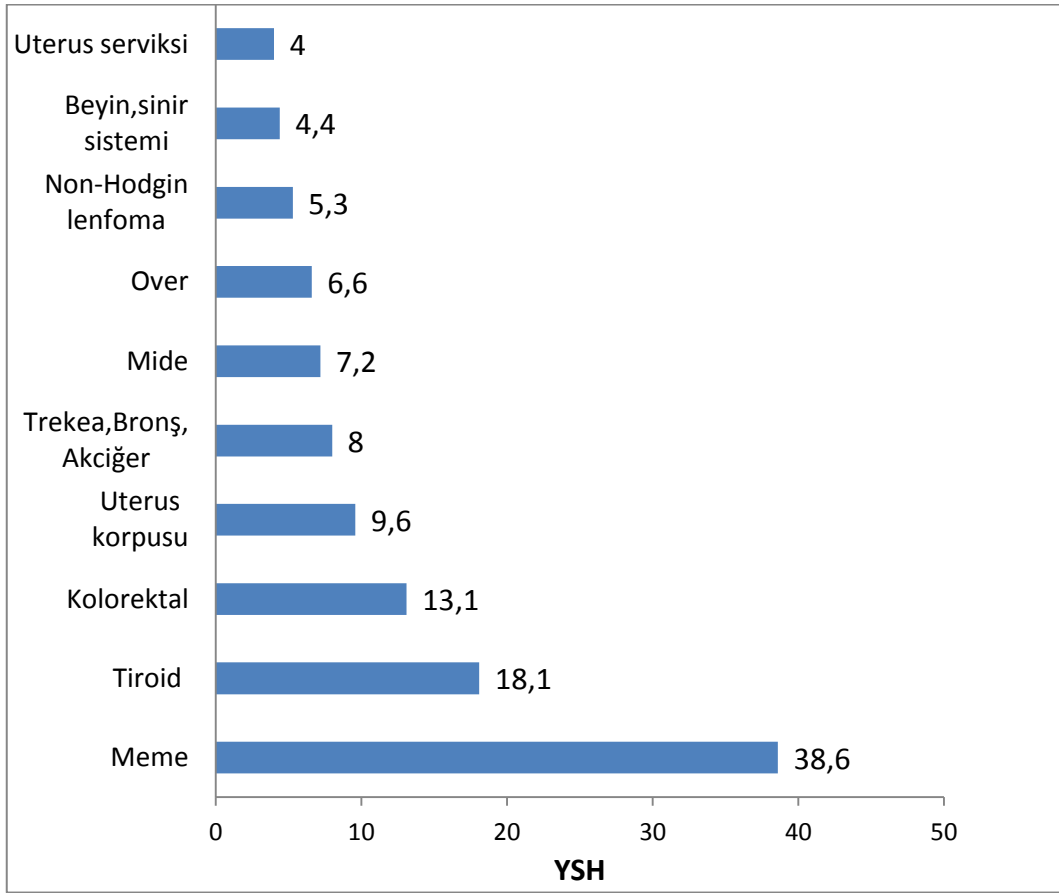
hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (167). Prospektif ve retrospektif epidemiyolojik çalışmalar, 25(OH)D düzeylerinin 20 ng/mL'nin altına indiğinde kolon, pankreas, prostat, meme kanseri insidansının %30-50 ve bu kanserlere bağlı mortalitenin de arttığını göstermiştir (169). Meme kanseri ile D vitamini arasındaki ilişkiyi ortaya koyan gözlemsel çalışmalarda yüksek 25(OH)D düzeyleri ile meme kanseri riskinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (172). Başka bir çalışmada diyetle vitamin D alımı ve meme kanseri riski arasında ters ilişki gözlenmiştir (175). Ülkemizde 186 meme kanserli hastanın dahil edildiği bir çalışmada D vitamini yetersizliğinin meme kanserli hastalarda yüksek prevalansda olduğu gösterilmiştir (176). Norveç'te Tretli S. ve ark.'nın yaptığı çalışmada D vitamini düzeyleri yüksek olan meme kanserli hastaların genel mortalitelerinin düşük olanlara göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (177). Kore'de 179 meme kanserli hastanın dahil edildiği bir çalışmada D vitamini yetersizliğinin meme kanserli hastalarda yüksek prevalansta olduğu gösterilmiştir (178). Vitamin D ve meme kanser sıklığını inceleyen araştırmaların çoğunluğu serum D vitamini düzeyi ile kanser insidansı arasında zayıf bir korelasyon olmasına rağmen meme kanserli hastaların sağkalımlarıyla daha güçlü bir bağlantı olduğuna işaret etmektedir (179). Adriana ve ark. ise düşük serum vitamin D düzeyinin düşük genel sağkalım ile ilişkili olduğunu fakat sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ve sonuçların dikkatle yorumlanması gerektiğini önerdiler (194). Bizde bu çalışmada hastanemiz Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuran meme kanserli hastalardan serum 25(OHD) düzeyleri ölçülmüş olanlarla malignitesi olmayan kişilerde D vitamini düzeyini karşılaştırarak meme kanserli hastalarda D vitamini düzeyinin prognoza etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

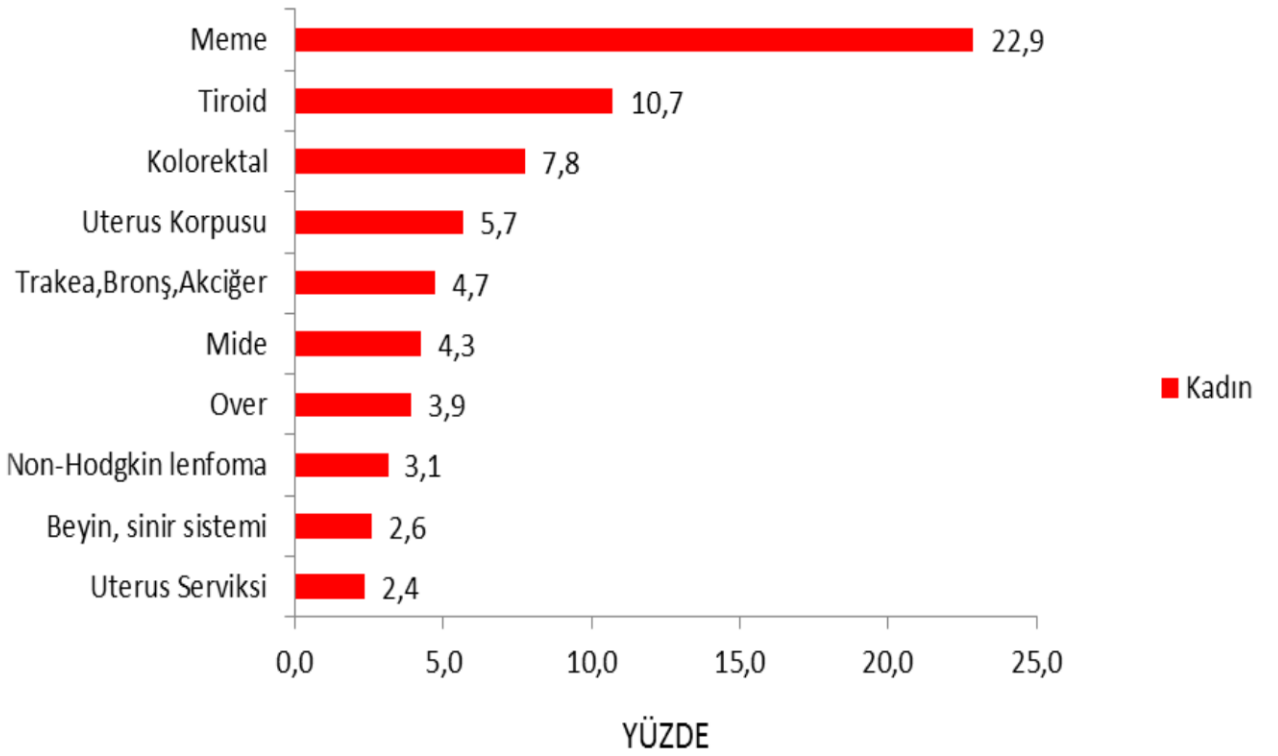
Meme Kanseri

Epidemiyoloji

Meme kanseri dünya genelinde kadınlarda en sık görülen malignitedir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer alır (1,2). Ülkemizde de kadınlarda meme kanseri 38.6/100.000 (yaşa göre standardize edilmiş) insidansla en sık görülen kanser olup kadınlardaki tüm maligniteler içerisinde %22,9'luk bir oranla ilk sıradadır (3). Sırasıyla grafik 1 ve 2 de gösterilmektedir.



Grafik-1: Kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2010) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)(3)



Grafik-2: Tüm yaş gruplarındaki kadınlarda en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2010)(3)

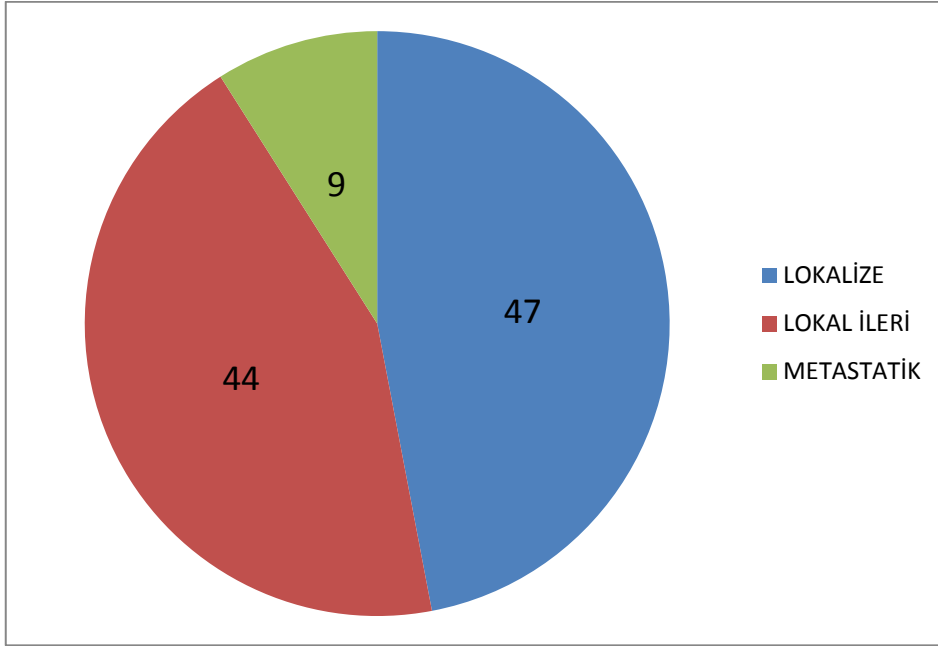
Meme kanseri insidansı coğrafi yerlere göre değişiklik göstermektedir. Afrika Kıtası'nda insidansı 4-6/100.000 ve Japonya'da 29/100.000 iken ABD'de ve Avrupa'da 126/100.000'dir (4). Coğrafi farklılıkların beslenme alışkanlıkları, erken menstruasyon, geç yaşta çocuk sahibi olma, oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi kullanma, geç menapoz, uzun yaşam ve alkol kullanımı ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (5).

Meme kanseri sıklığı yaşla ilişkilidir, 30 yaşından önce nadir olup ilerleyen yıllarda hızlı bir tırmanış gösterir; menapoz sonrası yıllarda yavaş eğimle sürekli devam eden bir artış ortaya çıkar. En sık 45-74 yaşları arası görülür (2).

Yaşam süresi boyunca her 8 kadından birinde meme kanseri gelişme olasılığı vardır (6).

Tanı anında ABD'deki hastaların %60'ı lokalize, %33'ü lokal ileri ve %8'i metastatik evrede tespit edilirken, Latin Amerika ve gelişmekte olan ülkelerde meme kanserli hastaların yarısına evre 3 veya 4 iken tanı konulmaktadır (7). Ülkemizde ise tanı

anında hastaların %44'ü lokalize, %47'si lokal ileri ve %9'u metastatik evrededir (3) (Grafik 3).



Grafik3: Meme kanseri evrelerinin yüzde dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2010)(3)

Beş yıllık sağkalım metastatik olmayan hastalıkta %97 iken metastatik hastalıkta bu oran sadece %23'tür (8). Tarama programları ve etkili tedavi yöntemlerinin uygulanmasına bağlı olarak meme kanseri nedeniyle ölüm oranı giderek azalmaktadır (7,9,10).

Meme Kanseri Risk Faktörleri:

Çoğu olguda meme kanserinin etyolojisi bilinmemektedir, ancak genetik ve edinsel olabilen pek çok predispozan faktör ileri sürülmüştür. Buna rağmen yeni tanı konulan meme kanserli hastaların yaklaşık yarısında bilinen bir risk faktörü yoktur (11).

Yaş: Yaşlanma ile birlikte meme kanseri riski artmaktadır (12). Bütün meme kanserli hastaların %75'ine postmenopozal dönemde tanı konmaktadır. Meme kanseri gelişme riski 25 yaşında 1/19608, 55 yaşında 1/33, 75 yaşında 1/11, 80 yaşında 1/8'dir. Postmenopozal hastalarda prognoz daha iyidir (13).

Hormonal faktörler: Kadın olmak tek başına bir risk faktörüdür ve kadın olmanın getirdiği bazı risk faktörleri vardır. Erken menarş, geç menapoz, nulliparite, geç ya da az

sayıda çocuk doğurmak, infertilite meme kanseri riskini artırırken; laktasyon meme kanserini önleyici bir faktördür (14-15). 12 yaşından önce menstruasyonun başlaması daha sonra olmasına göre ve 54 yaşından sonra menapoz olması, 45 yaşından önce menapoz olmasına göre meme kanseri gelişme riskini 2 kat artırır (16). 18 yaşından önce ilk doğumu yapmak, 35 yaşından sonra yapmaya göre meme kanseri riskini 1/3 oranında azaltır. Yapılan her bir doğum meme kanseri riskini %7 düşürür (17).

Meme kanserinin patogenezinde östrojenin önemli etkisi vardır. Postmenopozal dönemdeki kadınlarla ilgili bir metaanalizde meme kanserli hastaların östrojen seviyesinin sağlıklı kontrol grubuna göre %15 daha yüksek olduğu saptanmıştır (18).

Premenopozal kadınlarda progesteron düzeyi veya idrarda pregnandiol düzeyini ölçen çalışmalarda meme kanserli hastalarda progesteron ve pregnandiolün kontrol grubundan çok daha düşük düzeylerde olduğunu bildirilmiştir (18).

Oral kontraseptif (OKS) kullanımının meme kanserine karşı koruyucu etkisi olmamakla beraber, meme kanseri gelişme riskini küçük oranda (1,24 kat) artırır (19). Oral kontraseptif kullanımının bırakılması ile bu risk azalmakta ve 10 yıl sonra ortadan kalmaktadır (20).

Hormon replasman tedavisi (HRT) 5 yıl veya daha uzun kullanmak meme kanseri riskini %35 artırır. Kombine progesteron ve östrojen preparatı kullanmak tek başına östrojen preparatı kullanmaktan daha fazla meme kanseri gelişme riskini artırır (21).

Premalign lezyonlar: Atipik epitelyal hiperplazi ile birlikte olan fibrokistik değişikliklerde (atipik duktal hiperplazi, atipik lobüler hiperplazi) risk 4,4 kat artar. Hücrel proliferasyonu bulunan kadınlarda (sklerozan adenozis, orta derecede hiperplazi, papilloma) riskin 1,6 kat artmış olduğu kabul edilmektedir. Proliferatif olmayan lezyonlarda (fibroadenom, apokrin değişiklikler, duktal ektazi ve atipisiz hafif epitel hiperplazisi), meme kanseri riskinin genel popülasyondaki kadınlarinkinden fazla olmadığı gösterilmiştir (22).

Radyasyon: İmmatür meme dokusuna ve göğüs duvarına uygulanan 3 gray'ın altındaki dozların meme gelişmesinde gecikme oluşturmadığı bilinmektedir (23). Çocukluk çağında Hodgkin hastalığı nedeniyle meme dokusunu kısmen veya tamamen içine alan sahalardan radyoterapi (RT) gören kişilerde erişkin yaşlarda meme kanseri sıklığında artış görülmektedir (24).

Egzersiz: Adolesan ve erişkin dönemde yapılan egzersizlerin meme kanseri riskini azalttığı gösterilmiş ve haftada 4 saat veya daha fazla egzersiz yapan kadınlarda kanser riski hiç egzersiz yapmayanlara göre %60 daha azdır (25).

Aile öyküsü: Birinci derece akrabasında meme kanseri olan bir kadında meme kanseri gelişme riski 1,5-3 kat artar (26,27).

Kanser öyküsü: Kendisinde daha önce endometrium ya da over kanseri olan hastalarda meme kanseri riski 2 kat artar. Meme kanserli hastalarda karşı memede meme kanseri gelişme riski yılda (%1–20) arasındadır (28).

Diyet: Hayvansal yağ tüketimi ve kırmızı et tüketimi meme kanseri riskini artırmaktadır. Meyve ve sebze tüketimi ise aksine bu riski azaltmaktadır. Beslenmeyle birlikte yüksek vücut kitle indeksi meme kanseri insidansını artırmaktadır.

Obezite: Obezite diğer bir risk faktörü olan sedanter hayat tarzından bağımsız, özellikle postmenapozal dönemde etkili olan bir risk faktörüdür (29-30).

Alkol: Alkol kullanımı meme kanseri riskini artırmaktadır (31). Sigara antiöstrojenik etkili olsa da meme kanseri riskini artırmaktadır (32).

Genetik: Meme kanserinin %5-10'nu spesifik herediter mutasyonlara bağlı olarak kabul edilmektedir. Herediter meme kanserli kadınların yarısında BRCA-1 (Breast cancer antigen), 1/3'ünde de BRCA-2 mutasyonu izlenmektedir. Bu genler DNA tamirinde rol oynayan tümör süpressör genlerdir (51-33).

Otozomal dominant bir gen olan BRCA-1, 17. kromozom üzerinde yerleşmiştir. Mutasyonların oluşması sonrası BRCA-1 geninin ailevi meme kanseri ve over kanserinde etyolojik rol oynadığı kabul edilmektedir. Meme kanserlerinin büyük bir kısmını oluşturan ve herediter geçiş göstermeyen sporadik olgularda ise BRCA-1'in rolü yoktur (34). BRCA-2 ise 13. kromozom üzerinde bulunan ve ön değerlendirmelere göre ailevi olgularda hastalığın erken ortaya çıkışında ve bilateral hastalıkta rol oynadığı düşünülen bir gendir (35). BRCA-2 geninin BRCA-1'den farklı olarak artmış over kanseri sıklığı ile ilişkisi yoktur. Herediter meme-over kanseri sendromu, bölgeye spesifik herediter meme kanseri, Li-Fraumeni sendromu, Cowden sendromudur. Bu sendromlar ayırıcı tanı ve ailelerin yönlendirilmesi bakımından önemlidir. Li-Fraumeni sendromunda p53 tümör süpresör gen defekti, Cowden sendromunda 10. kromozom uzun kolundaki bir lokus kaybı ve ataksia telenjiektazi gen defekti, BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonlarından sonra otozomal geçişli familyal olguların kalan kısmından sorumludur. Bu genler tümör süpresyonu ya da DNA tamirinde görevlidirler (36-38).

Meme Kanseri Histolojik Tipleri

Meme kanserinin histolojik alt tipleri Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1:Meme malignitelerinin histopatolojik sınıflaması (39)

A. Malign Epitelyal tümörler
1. Noninvaziv
a) Duktal karsinoma in situ (DCIS)
b) Lobüler karsinoma in situ (LCIS)
2. İnvaziv
a) İnvaziv duktal karsinom
b) İntraduktal komponenti baskın invaziv duktal karsinom
c) İnvaziv lobuler karsinom
d) Müsinöz karsinom
e) Medüller karsinom
f) Papiller karsinom
g) Tübüler karsinom
h) Adenoid kistik karsinom
i) Sekretuar (Jüvenil) karsinom
j) Apokrin karsinom
k) Metaplastik karsinom-Skuamöz tip-İğsi hücreli tip-Kartilaginöz ve osseöz tip
3. Meme başının Paget karsinomu
B. Çeşitli tümörler
a) Yumuşak doku sarkomları
b) Deri tümörleri
c) Hematopoetik ve lenfoid doku tümörleri

Duktal Karsinoma In Situ (DCIS): Bazal membran invazyonu yapmamış intraduktal karsinomlardır. Daha çok postmenopozal kadınlarda görülür ve tarama mamografilerin yaygınlaşmasıyla malign meme hastalıklarının %30'unu oluşturmaktadır (40,41). Tedavi edilmezlerse 10 yıllık izlemde DCIS tespit edilen bölgede %30-50 oranında invaziv duktal karsinom gelişir (41). Farklı morfolojik türleri vardır. En sık görülenler; papiller, solid, kribriform, mikropapiller ve komedokarsinom alt gruplarıdır. İlk dördü nonkomedo olarak adlandırılır ve kabaca iki başlık altında komedo ve nonkomedo olarak ayrılırlar. Komedokarsinom, oldukça büyük boyutlu (5 cm'yi aşan) ve en sık

görülen tiptir. Malignite potansiyeli diğer türlere göre daha yüksektir. Düşük östrojen reseptör pozitifliği, artmış c-erbB-2 özellikleriyle daha agresiv biyolojik özelliklere sahiptir (42).

Lobuler Karsinoma In Situ (LCIS): Genellikle premenopozal kadınlarda insidental olarak ortaya çıkar. Yaklaşık %30-40 oranında bilateral, %70 oranında multisentriktir (43). ER ve PR pozitif, c-erbB-2 negatif bulunur. Sadece biyopsi ile tedavi edilen olgularda 15-20 yıl içerisinde yaklaşık %20-30 oranında karsinom gelişir ve yaklaşık yarıya yakını karşı memededir. İnvaziv karsinomlar duktal ya da lobuler olabilir (44).

Müsinöz Karsinom: Çoğunlukla postmenopozal kadınlarda görülür ve meme karsinomlarının yaklaşık %1-6'sını oluşturur (44). Lenf ganglionu metastazı düşüktür. Çok yavaş büyür. Müsinöz komponenti fazla ise prognozu daha iyidir (45).

Medüller Karsinom: 50 yaşından altında daha sık görülür (43). Nekroz ve kanama sık görülen bulgulardır. Makroskopik olarak fibroadenomla karışır.

Papiller Karsinom: Genellikle in situ tümörlerdir. Daha çok postmenopozal kadınlarda görülür. Birçok olguda beraberinde papiller veya kribriiform tipte DCIS vardır.

Tubuler Karsinom: Tubuler karsinom meme kanserlerinin %1- 2'sini oluşturur. Greydi düşük, genelde östrojen reseptörü (ER) pozitif ve HER 2 (Human epidermal growth faktör reseptörü 2) negatiftir. Prognozu iyidir. Sert kıvamlı, çapı 2 cm'den küçük, sınırları düzensiz, iyi diferansiye olan türüdür.

Apokrin Karsinom: Apokrin tipte epitelden oluşan ve çok seyrek görülen tiptir.

Sekretuar (Jüvenil) Karsinom: Özellikle ilk üç dekatta görülür, ilk iki dekatta görüldüğünde prognoz daha iyidir. Makroskopik olarak iyi sınırlı, vakuollü stoplazmalı görünüme sahiptir.

Adenoid Kistik Karsinom: Sıklıkla subareolar bölgede kitle tarzında ortaya çıkar. Epitelyal ve myoepitelyal olmak üzere iki varyantı vardır, iyi prognoza sahiptir.

Metaplastik Karsinom: Duktal karsinom ile metaplastik kısımlar arasında geçiş şekilleri vardır. Metaplastik karsinomlar genel olarak invaziv duktal kansere göre daha kötü prognoza sahiptirler (44).

Lipidden Zengin Karsinom: Köpüksü sitoplazmalı hücreleri ile karakterize tümörlerdir. Lipid içeren hücrelerin tümörün en az %80'ini oluşturması gerektiği bildirilmektedir, prognozu kötü tümörlerdendir (44).

Paget Karsinomu: Meme başında kısmen kurutlu, egzamatoid lezyon şeklinde görülür. Tedavi ve prognoz tümörün invaziv olup olmadığına, boyutuna ve lenf

ganglionların durumuna bağlıdır. Paget hastalığı meme kanserli hastaların %1-4'ünde ortaya çıkar (44).

İnflamatuvar Karsinom: Memede ödem, hiperemi ve hassasiyet ile karakterize tümörlerdir. Tümörün dermal lenfatiklere yaygın invazyonu bu görünüme neden olur. Hastaların çoğunda kötü diferansiye invaziv kanser şeklinde yapı vardır ve tanı anında %75'inde aksiller lenf tutulumu vardır. Prognozu kötüdür invazif meme kanserlerinin %1-6'sını oluşturur (43).

Semptomlar

Meme kanseri genelde uzun ve sinsi bir seyire sahiptir. Meme kanserli kadınların %70 kadarında ilk bulgu memede bir kitlenin varlığıdır. Kanser nedeniyle oluşan kitlelerin %45'i üst-dış kadranda, %25'i santral kadranda. Kitle genellikle sert, hareketsiz ve ağrısızdır. Kitlenin sınırları, çoğu kez belirsizdir; üzeri kaba ya da ince pürüklü olabilir. Bazen tümör memede asimetri yapabilir ya da gözle fark edilebilecek boyuta ulaşabilir. Meme asinüslerini saran lenf damarlarına giren tümör hücreleri memenin yüzeysel vederin pleksuslarına taşınarak bir yandan bölgesel lenf bezlerine giderken özellikle subareolar pleksustan çıkan dallarla meme derisi lenfatiklerine taşınır. Lenf damarları içerisinde artan tümör hücre miktarı lenf damarlarında daralmaya ve dolayısıyla lenfatik akımın yavaşlamasına yol açar. Lenf akımında meydana gelen yavaşlama deri ve derialtı dokusunun aşırı beslenmesine neden olur. Deri kalınlaşır, kıl folikülleri içeri çekilmiş gibi kalır ve bu durum deriye portakal kabuğu görüntüsü kazandırır. Bu görüntü ileri evre meme kanseri belirtisidir. Deri kızarıp, eritem oluşur. Zamanla beslenmesi daha da bozulan deride ülserasyonlar başlar. Memenin santral kadranda yer alan bir tümör bazen meme başını içeri doğru çekerek meme başı retraksiyonuna yol açar (46,47).

Meme polikliniklerine başvuran hastaların %50'sinden fazlasında şikâyet memede olan ağrıdır. Meme kanserli hastaların çoğunluğunda özellikle ilk dönemlerde ağrı olmaz (47).

Meme kanserli kadınların ortalama %10 kadarında ise ilk belirti meme başından olan akıntıdır. Kanserin neden olduğu meme başı akıntısı hemen daima tek taraflı, tek porustan ve spontandır. Areolaya bası yapıldığında her zaman aynı tek porustan gelir. Akıntının önemli bir özelliği de seröz, seröz-kanlı ya da kan oluşudur. Bu akıntıya palpabl bir kitle de eşlik edebilir. Kitle varsa daima areola altındadır ve üzerine basılınca bol miktarda akıntı olur. Bu nedenle areola ve çevresi dikkatle palpe edilmelidir. Bu niteliği

taşıyan akıntılarının %8-10'unu kanser, geriye kalanının ise yarısı intraduktal papillom ve diğer yarısı da intraduktal ektazidir (48).

Prognoz

Meme kanserinin prognozunda birçok faktör etkilidir. Bunlar Tablo 2 de gösterilmiştir.

Tablo2: İnvaziv meme kanserinde prognostik faktörler (49)

Tümöre Bağlı Faktörler	Hastaya Bağlı Faktörler
Tümör çapı	Yaş
Nodal tutulum	Menapozal durum
Histolojik/Nükleer greyd	Aile hikayesi
Lenfatik/Vasküler invazyon	Meme kanseri hikayesi
Patolojik evre	İmmünosupresyon
Hormon reseptör durumu	Beslenme
DNA içeriği	Daha önceki kemoterapi (KT)
Yaygın intraduktal komponent	Daha önceki RT

Lenf nodlarının durumu, tümör çapı, histolojik tip ve histolojik greyd meme karsinomu için bilinen en önemli prognostik parametrelerdir. Bunun yanı sıra hormon reseptörleri, onkogenler (HER-2/neu), tümör süpresör genler (p53), proliferasyon belirleyicileri (Ki-67) de meme karsinomu prognozu üzerine etkilidir.

1) Lenf Nodu Metastazı: En önemli prognostik parametredir. Aksiller lenf nodları negatif hastalarda 10 yıllık yaşam %75 iken, nod-pozitif hastalarda bu oran %25-30'a düşmektedir. Metastatik lenf nodlarının seviyesi, sayısı ve büyüklüğü, perinodal yağ dokusuna invazyon durumu da prognoz açısından önemlidir. Lenf nodundaki mikrometastazların klinik önemi tartışmalı olmakla birlikte, hastalısız ve toplam sağkalımda az da olsa anlamlı bir azalmaya neden olduklarını gösteren çalışmalar mevcuttur (50).

2) Tümör Boyutu: Klinik tümör çapı, fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile belirlenen tümör büyüklüğünü göstermektedir. Patolojik tümör çapı ise, final patolojik spesimende ölçülen invaziv tümörün çapıdır. Meme kanserli olguların tedavi ve izleminde kullanılan patolojik tümör çapı ölçümü, diğer tüm prognostik faktörler arasında ölçülmesi

kolay, standardize edilebilen ve düşük maliyeti nedeniyle önem kazanmaktadır (51). Multifokal veya multisentrik kanserlerde en büyük tümörün çapı patolojik çap olarak kabul edilmektedir (52). Evreleme sisteminde kullanılan ve bağımsız bir prognostik faktör olan tümör çapı, tedavi seçimi ve nüks açısından da önemlidir. Çap büyüdükçe aksiller lenf nodu tutulumu ve tutulan lenf nodu sayısı da artar (53).

Tümör boyutu arttıkça aksiler lenf nodu metastazı artmakta ve sağkalım oranı düşmektedir (50).

3) Tümörün Histolojik Tipi: Tubuler karsinom, invaziv kribriform karsinom, sekretuar karsinom ve invaziv lobuler karsinomun tubulolobuler varyantının prognozu iyidir. Buna karşın metaplastik karsinom, invaziv lobuler karsinomun pleomorfik ve solid tiplerinin, invaziv mikropapiller karsinomun ve inflamatuvar karsinomun prognozu kötüdür. Meduller karsinomun prognozu tartışmalı olmakla birlikte, invaziv duktal karsinoma göre daha iyi prognoz gösterdiği birçok araştırmacı tarafından kabul edilmektedir (50).

4) Histolojik greyd: İnvaziv tümörlerin mikroskopik olarak incelenerek tübül formasyonu oluşturma oranı, hücre çeşitliliğini gösteren nükleer pleomorfizm ve hücre bölünmesinin göstergesi mitoz sayısına göre değerlendirilmesidir. Tübül formasyonu ne kadar çoksa, hücrelerin şekil ve boyutları ne kadar az değişmişse ve mitoz sayısı ne kadar az ise yani greyd ne kadar düşükse prognoz o kadar iyidir. Bu parametreler kullanılarak semikantitatif bir skora olan, "Bloom Richardson Skoru" elde edilir. 3 puan ile 5 puan arası greyd 1 (iyi diferansiye), 6 ve 7 puan greyd 2 (orta derecede diferansiye), 8 ve 9 puan greyd 3 (kötü diferansiye) tümörü ifade eder (54).

Günümüzde morfolojik tipine bakılmaksızın invaziv karsinomların tümünün greydenmesi önerilmektedir. 10 yıllık sağkalım oranı greyd 1 tümörler için % 85, greyd 2 için % 60, greyd 3 için % 15'dir (50).

5) Lenfovasküler invazyon: Tümör çevresindeki lenfatik ve kan damarlarının lümeninde tumor hücrelerinin görülmesi durumunda lenf nodu metastazı olasılığı yüksektir. Lenfnodu metastazı olmasa da lenfovasküler invazyon varlığı kötü prognostik parametredir (50).

6) Östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü (PR): Östrojen ve progesteron dolaşımdan hücre içine girerek sitozol ve nükleustaki östrojen ve progesteron reseptörlerine bağlanarak hormon reseptör kompleksini oluşturur. Bu kompleks dimerize olan kısa DNA sekanslarındaki hedef noktalara bağlanarak fizyolojik hormon aktivitesini sağlayan transkripsiyonu gerçekleştirirler. ER ve PR nükleer boyanma ile saptanır.

%30'dan fazla boyanma sınır değeri olarak kabul edilir. Bazı ekoller pozitifliği %5, bazıları da %10'dan fazla boyanma olarak kabul etmektedir (58).

Hormon reseptörleri hormon tedavisi, KT yanıtı ve sağkalım ile ilişkili olduğundan tedavi planlaması ve prognoz açısından önemlidir (59).

ER ve PR pozitif tümörler tedaviye daha iyi yanıt verirler ve iyi prognozludurlar (60). Primer meme kanserlerinin %55-65'i, metastazlarının ise %45-55'i ER pozitifken, primer ve metastatik meme kanserlerinin %45-60'ı PR pozitifdir (58).

Genel olarak PR pozitifliği oranı, ER pozitifliğinden daha düşük olarak saptanmaktadır (61-63).

ER pozitif tümörlerde tedavi yanıtı % 55- 60, negatiflerde ise % 8 oranındadır. ER ve PR birlikte pozitif olduğunda hormon tedavisine yanıt %75-80'lere çıkmaktadır (58). Ayrıca östrojen reseptörü ekspresyonu ile meme karsinomunun histolojik tipi ve greyd arasında anlamlı bir ilişki vardır. Greyd arttıkça ekspresyon azalmaktadır (58).

Meme kanserinde genç yaş (<40 veya <35 yaş); negatif klinik ve patolojik bulgular, düşük hormon reseptörlüğü ve buna bağlı olarak daha kısa sağkalımı ifade etmektedir. Yapılan çalışmaların çoğunda genç kadınlarda hormon reseptörleri pozitifliği, ileri yaştakilerden daha düşük bulunmaktadır (64-67).

Meme kanserli hastalarda tümör çapı arttıkça prognoz kötüleşmekte, hormon reseptörleri pozitifliği azalmaktadır (68-70).

7) Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü Tip 2 (HER-2/neu veya cerbB2): Epidermal growth faktör reseptör ailesinden bir protoonkogendir. Meme karsinomlarının %10-30'unda FISH ile saptanan HER-2/neu gen amplifikasyonu ve immunhistokimyasal yöntemle saptanan protein overekspresyonu vardır. HER-2/neu overekspresyonu kötü prognostik parametredir ve genellikle histolojik greydi yüksek, lenf nodu metastazı olan tümörlerde görülmektedir (50).

8) Tümör proliferasyon hızı ve moleküler faktörler: Yüksek proliferasyon hızına sahip tümörler daha kötü prognoza sahiptir. Hücre proliferasyonu; mitotik indeks, S-faz reaksiyonu, timidin işaretleme indeksi, immünhistokimyasal proliferasyon işaretleyiciler olan Siklin A ve Ki-67 gibi parametreler aracılığıyla değerlendirilir. Ayrıca Katepsin D gibi kanser hücre proliferasyonunda rol alan enzimler de proliferasyon için değerlendirilir (71). Ki-67'si yüksek olan hastalarda aksilla metastazı varlığından bağımsız olarak relaps riski yüksek ve genel sağkalım da daha kısadır (72).

Evre

Hastalığın anatomik yayılımını ve buna göre hangi tedavi seçeneğinin kullanılacağını gösteren güçlü bir prognostik faktördür. Meme kanserinde sıklıkla American Joint Committee on Cancer (AJCC) evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu sistem tümör boyutu (T), lenf nodu metastazı olup olmaması (N) ve uzak metastaz (M) varlığını esas alan TNM sistemidir (73). Tablo 3’de TNM sınıflaması ve Tablo 4’de meme kanseri evrelemesi görülmektedir.

Tablo 3: Meme kanseri TNM sınıflandırması

Tümör evrelemesi	
Tx	Primer tümör değerlendirilemez.
T0	Primer tümör kanıtı yok.
Tis	Karsinoma in situ. Tis: DCIS Tis: LCIS Tis (paget): invazif veya noninvazif meme kanseri ile ilişkisi olmayan meme başının paget hastalığı.
T1	Tümör≤ 2 cm T1mi: Tümör≤ 1 mm T1a: 1 mm< tümör≤ 5 mm T1b: 5 mm< tümör≤ 10 mm T1c: 10 mm< tümör≤ 20 mm
T2	20 mm< tümör≤ 50 mm
T3	Tümör> 50 mm
T4	Tümör boyutuna bakılmaksızın göğüs duvarı ve/veya deri tutulumu (ülser veya deri nodülü). T4a: Pektoral kas invazyonu veya tutulumu haricinde göğüs duvarına yayılım. T4b: Meme derisinde ülser ve/veya ipsilateral satellit nodül ve/veya ödem (peau d’orange dahil). T4c: T4a+ T4b T4d: İnflamatuar meme kanseri.
Klinik lenf nodu evrelemesi	

Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemez.
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N1	İpsilateral koltuk altı seviye 1 ve 2 hareketli lenf nodu metastazı.
N2	N2a: Klinik olarak ipsilateral koltuk altı seviye 1 ve 2 yapışık ve hareketsiz lenf nodu metastazı. N2b: Klinik olarak aşikâr lenf nodu metastazı olmaksızın ipsilateral internal mamarian lenf nodu metastazı.
N3	N3a: İpsilateral infraklavikuler lenf nodu metastazı. N3b: İpsilateral internal mamarian ve koltuk altı lenf noduna metastaz. N3c: İpsilateral supraklavikuler lenf noduna metastaz.
Patolojik lenf nodu evrelemesi	
pNx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemez.
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok. pN0(i-): Histoloji ve İHK ile bölgesel lenf nodu metastazı yok. pN0(i+): Bölgesel lenf nodunda 0,2 mm'den küçük metastaz. pN0(mol-): Histolojik ve moleküler yöntemlerle lenf nodu metastazı yok. pN0(mol+): Moleküler olarak lenf nodu metastazı varken, histolojik yöntemle metastaz saptanmaması.
pN1	pN1mi: Mikrometastaz (200'den fazla tümör hücresi veya 0,2 mm ≤ tümör < 2 mm). pN1a: Koltuk altı 1-3 lenf nodunda 2 mm'den büyük metastaz. pN1b: Klinik olarak negatif internal mamarian lenf nodu bölgesinde SLNB ile mikro veya makro metastaz. pN1c: Koltuk altı 1- 3 lenf nodunda ve klinik olarak negatif ancak SLNB ile pozitif internal mamarian lenf nodunda mikro veya makro metastaz.
pN2	pN2a: Koltuk altı 4- 9 lenf nodunda 2 mm'den büyük metastaz. pN2b: Koltuk altı lenf nodu pozitifliği olmaksızın internal mamarian lenf nodunda klinik olarak metastaz.
pN3	pN3a: Koltuk altında 9'dan fazla lenf nodu pozitifliği veya infraklavikuler bölgede lenf nodu pozitifliği. pN3b: Koltuk altı lenf nodu pozitifliğinde klinik olarak internal mamarian lenf nodu pozitifliği veya koltuk altında 3'ten fazla lenf nodu pozitifliğinde klinik olarak negatif internal mamarian lenf nodu bölgesinde SLNB ile mikro veya makro

	metastaz. pN3c: İpsilateral supraklavikuler lenf nodunda metastaz.
Metastaz	
M0	Klinik ve radyolojik olarak metastaz yok. cM0(i+): Metastaz semptom ve bulgularının klinik ve radyolojik olmadığı durumlarda moleküler veya mikroskopik olarak kanda veya kemik iliğinde veya bölgesel olmayan dokularda 0,2 mm'den küçük tümör grubunun saptanması.
M1	Klinik, radyolojik olarak metastaz saptanması veya histolojik olarak 0,2 mm'den büyük metastaz saptanması.

Tablo 4 : Meme kanseri evrelemesi

EVRE	T	N	M
EVRE0	Tis	N0	M0
EVRE1A	T1*	N0	M0
EVRE1B	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
EVRE2A	T0	N1**	M0
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
EVRE2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
EVRE3A	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
EVRE3B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
EVRE3C	T herhangi	N3	M0
EVRE4	T herhangi	N herhangi	M1
<p>* T1 T1mi' yi kapsamaktadır.</p> <p>**Sadece nodal mikrometastaz içeren T0 ve T1 tümörler evre 2A'dan ayrılarak 1B'ye girerler.</p>			

Tanı

Meme kanserinin erken tanısı ve tedavisinin takibi mamografi, USG, MRG, sintimamografi, PET/BT ile yapılmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinden beklenen kolay uygulanabilen, tekrarlanabilir, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek ve düşük maliyetli olmasıdır.

Mamografi (MG)

Mortalitenin azaltılması ve erken tanı için günümüzde tarama tetkiki olarak kullanılmaktadır. Mamografi memenin kas, yağ ve glandüler yapılarını incelemek amacıyla kullanılmakta olan bir yumuşak doku radyografi yöntemidir. Mamografinin tarama yöntemi olarak kullanılmasına bağlı 50 yaş üzeri meme kanserli kadınların yaşam süresinde önemli derecede iyileşme (mortalitede % 30 azalma) elde edilmiş olmasına karşın, 50 yaş altındaki kadınlarda mortalitede anlamlı bir azalma saptanmamıştır. Bunun nedeni premenopozal kadınlar için tipik olan yoğun, proliferatif meme dokusunun mamografinin spesifitesini önemli ölçüde azaltmasıdır (74). Mamografi meme kanseri tanısında yoğun meme dokusu olan kadınlarda %25-45 yanlış negatiflik orana sahiptir. Bu nedenle mamografik anormallikler çoğu malign olmayan biyopsi örneğinin alınmasına neden olur. Yoğun meme dokusuna sahip kadınlarda yağlı meme dokusu bulunan kadınlara oranla meme kanseri yaklaşık altı kat daha fazla görülmektedir. Mamografi yüksek duyarlılığa sahip bir teknik olmasına rağmen özellikle yoğun meme dokusuna sahip hastalarda, mamoplasti uygulanmış hastalarda, önceden RT almış ve cerrahi uygulanmış hastalarda olmak üzere sıklıkla malign lezyonları benign lezyonlardan ayırt edemez (75,76).

Amerikan Radyoloji Koleji tarafından geliştirilen meme görüntüleme, raporlandırma ve veri sistemine (BI-RADS) göre meme lezyonları malignite olasılıklarına göre 5 gruba ayrılmıştır (77).

BI-RADS-0: Ek inceleme gerektirenler (ek çekimler ya da ultrasonografi) ya da tekrar edilmesi gerekenler ya da fokal asimetri gibi eski filmlerine ihtiyaç duyulanlar bu gruptadır.

BI-RADS-1: Normal meme. Memeler simetriktir ve kitle, çekinti veya şüpheli kalsifikasyonlar yoktur.

BI-RADS-2: Benign bulgular. Kalsifiye fibroadenom, multipl salgısal kalsifikasyonlar, yağ kisti, lipom gibi yağ içerikli lezyonlar, galaktosel ya da karışık dansitede hamartomlar gibi benign lezyonlar bu gruba dâhildir.

BI-RADS-3: Yüksek olasılıkla benign bulgular. Kısa aralıklarla takip gerektirenler: %2'den daha az malignite riski olanlar bu gruptadır. Kalsifiye olmayan iyi sınırlı solid lezyonlar, fokal asimetri, kümelenmiş noktasal kalsifikasyonlar bu gruptadır.

BI-RADS-4: Şüpheli bulgular. Malignite için tipik bulgular göstermeyen ancak 3. gruba göre artmış malignite olasılığı olan lezyonlardır. Ele gelmeyen ve biyopsi yapılan lezyonların çoğu bu gruba girmektedir. Bu grup lezyonlarda malignite oranı %35'e ulaşmaktadır. Grup 4 lezyonlarda biyopsi gerekliliği mevcuttur.

BI-RADS-5: Meme kanseri olasılığı yüksek lezyonlardır. Malignite olasılığı %95'ten daha fazladır. Işınsal, düzensiz sınırlı ve pleomorfik kalsifikasyonlar içeren ya da yüksek dansiteli, segmental ya da çizgisel kalsifikasyonlar içeren lezyonlar bu sınıftadır.

BI-RADS-6: Malignite biyopsi ile kanıtlanmış lezyonlardır.

Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi, ultrasonik dalgalar oluşturan ve transduserler aracılığı ile görüntü elde edilen bir tanı yöntemi olup, radyasyon içermez. Kistik ve solid lezyonların ayrımında, mamografi ile değerlendirilemeyen palpabl kitlelerin görüntülenmesinde, dens memesi ya da meme implantı olan kadınlarda, mamografide görüntüleme alanına girmeyen lezyonların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca palpabl kitlesi olmayanlarda ve 35 yaş altı kadınlarda tercih edilir. Gereksiz biyopsi ve takipleri önlerken, biyopsilerde de rehberlik görevini üstlenir (78).

Sintimamografi (SMG)

MG ve USG en sık kullanılan yöntemler olsada benign malign lezyon ayrımında yetersiz kalabilmekte ve gereksiz fazladan negatif biyopsiler yapılmasına neden olabilmektedirler. SMG bu noktada diğer görüntüleme yöntemlerine katkı sağlayan, radyonüklidler kullanılarak uygulanan noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir.

Tc99m MİBİ sintimamografi yüksek duyarlılığı ve MG'nin özgüllüğünü artırması nedeniyle meme kanseri görüntülenmesinde günümüzde kullanılmaktadır (79,80). Tc-99m MİBİ yüksek bir duyarlılık ve özgüllüğe sahip olup, benign ve malign lezyonların ayrımında etkili bir yöntemdir (81). Ayrıca aksiller lenf nodu metastazlarının saptanması,

KT'ye dirençli ya da duyarlı hastaların belirlenmesi, KT yanıtının değerlendirilmesi ve tümör skar dokusu ayırımında noninvaziv güvenilir bir yöntemdir (82).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Manyetik Rezonans görüntüleme meme kanseri tanısında oldukça duyarlıdır. MRG görüntüleme ile benign lezyonlar minimal ve yavaş bir kontrastlanma gösterirken, kanser dokusu hızlı ve belirgin bir kontrast tutulumu gösterir. Meme MRG çekilmesi için tanımlanmış endikasyonlar şunlardır (83); a) Meme Koruyucu Cerrahi (MKC) ameliyatı olan ve RT alan hastalarda nüks meme kanseriyle ameliyat sonrası skar ayırımını yapmak için, b) Silikon implantı olan hastalarda hem meme parankimini değerlendirmek hem de implantın bütünlüğünü değerlendirmesinde, c) MKC planlanan hastalarda olası multifokal ve multisentrik odakları tespit edip cerrahi yaklaşımın belirlenmesi için, d) Aksillar metastazı olanlarda primer tümörü bulmak, neo-adjuvan KT yanıtını değerlendirmede, f) Radyolojik (mamografi ve ultrasonografi) ve klinik bulgular arası uyumsuzluk olduğunda kullanılabilir.

PET/BT

Pozitron emisyon tomografisi, pozitron yayan bir radyofarmasötüğün vücuda verilmesi ve sonrasında radyoaktif ajanın dağılımının ve kinetiğinin görüntülenmesine dayanan noninvaziv bir nükleer tıp görüntüleme yöntemidir (84).

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

Başta meme ve tiroid gibi yüzeysel dokular olmak üzere vücudun herhangi bir bölgesindeki şüpheli yapılardan mikroskobik inceleme yapılması amacıyla USG eşliğinde görerek ya da dokunarak ince bir iğne yardımıyla hücre örneği alınması ve incelenmesi yöntemidir. Kistik lezyonlarda ve intraduktal solid lezyonlarda kullanılması daha uygundur. Solid kitlelerde tanı koyma yeteneği kor biyopsiye göre çok yetersizdir. İİAB doku biyopsisi değil, hücre biyopsisidir ve radyolog tarafından ultrasonografi kılavuzluğunda yapılsa bile çoğu zaman yeterli tanı için gerekli miktarda hücre elde edilemez.

İİAB'de hücre örnekleme yapılır ve sitolojik tanı elde edilir. Ucuz, pratik, hızlı olması, hasta tarafından iyi tolere edilmesi ve çabuk sonuç elde edilebilmesi yöntemin avantajlarıdır. Stereotaktik biyopsilerde daha fazla giriş gerekebilir (85,86). aspirasyon biyopsilerinde doğruluk oranı % 77–99 arasında değişmektedir. Ortalama duyarlılık

stereotaktik yöntemde %83, USG kılavuzluğunda %95'tir. Özgüllük %91-100 (ortalama %98) olarak bildirilmektedir (87,88). Yöntemin başarısı uygulayıcının ve sitopatoloğun tecrübesi ile ilişkilidir. Dezavantajları ise; benign lezyonlarda spesifik tanı elde edilememesi, malign lezyonlarda in situ-invaziv kanser ayrımı ve evreleme yapılamaması, greyd, reseptör durumu ve onkogenlerin çoğu zaman belirlenememesidir. Yetersiz ve yanlış negatif tanı olasılığının yüksek olması da diğer dezavantajlarıdır (85,86,89,90). İncelenen lamdaki materyalin yetersiz olması veya görülen hücrelerin radyolojik ön tanı ile uyumsuz olması halinde, işlemin tekrarlanması veya başka bir biyopsi yöntemine geçilmesi söz konusudur (91).

Core Biyopsi - Kalın İğne Biyopsisi (KİB)

İnce iğne biyopsisi gibi yapılan ama farklı bir alet ve daha kalın bir iğne kullanılarak şüpheli bölgeden doku parçası alınması ve incelenmesi yöntemidir. İİAB'ye göre daha ayrıntılı tanı olanağı sağlar. En sık kullanılan iğne tru-cut iğnesidir. Bu yöntemin spesifikliğı %98, sensitivitesi %100 olarak bildirilmiştir (92,93,94). İİAB sadece sitolojik inceleme yapılabilir halbuki bu yöntemle histolojik yorum ve hormon reseptörü de bakılabilmektedir. Bu bilgilerin doğruluk derecesi genellikle cerrahi biyopsidekinden farklı değildir. Kalın ve özel kesici yüzeyleri olan iğneler kullanılarak yapılan kor biyopsisi ile memedeki lezyonun değişik yerlerinden küçük doku örnekleri alınabilir. Doku örnekleri yaklaşık 2 cm uzunluğunda ve 1 mm kalınlığındadır. Bu yöntemde 14 G veya daha kalın biyopsi iğnelere ve biyopsi tabancasına ihtiyaç vardır (95). KİB'de önemli bir dezavantaj, her örnekleme sonrası iğnenin memeden çıkarılması ve doku örneği alındıktan sonra işlemin tekrarlanması gereğidir. Ağrı ve kanamaya yol açabildiğı için hasta tarafından tolere edilmesi İİAB'ye göre biraz daha zordur. KİB'de hedef lezyonun iğnenin atış menzili içinde olması gerekir. Özellikle küçük kitlelerde ve kalsifikasyonlarda bunu başarmak zordur ve tanıda hata olabilir. Diğer dezavantajlar, nispeten pahalı ve tüm perkütan biyopsi yöntemleri içinde epitel deplasmanına en fazla sebep olan yöntem olmasıdır (93,95).

Kor biyopside şüpheli lezyon tümüyle çıkarılmaz; sadece örnekler alınır. Bu nedenle, eğer lezyonun radyolojik özellikleri çok şüpheli olduğu halde kor biyopsi sonucu benign gelirse tanının kesinleştirilmesi için cerrahi biyopsi yapılması gerekebilir (96).

Vakum Destekli Biyopsi (VDB)

Kesici iğne biyopsi yöntemidir. Doku örnekleme yapar. Bu amaçla ilk geliştirilmiş olan cihazın (Mammatome) adıyla da anılmaktadır. Bu sistemde biyopsi probu lezyonun kenarına kadar ilerletilir; prob vakum yaparak lezyonu kendisine doğru çeker. Komut verince, iğnenin kesici bölümü lezyon içinde ilerleyerek örnekleme yapar. Bu sırada oluşan hemoraji vakum bölümü ile aspire edilir. Daha sonra iğne meme içerisinden çıkarılmadan hafifçe saat yönünde döndürülür ve tekrar parça alınır. Böylece tek girişle ardışık pek çok örnekleme yapılabilir (97,98).

VDB'nin KİB'e göre avantajları, tek girişte çok sayıda parça alınabilmesi, parçaların daha uzun ve kalın olması nedeniyle daha doğru tanı elde edilebilmesi, vakum yaparak kanamayı önlemesidir (93,95). Ardışık parçalar elde edilmesi, tümör hücreleri devamlı, olmayan DCIS ve in situ lobüler karsinom gibi bazı, patolojilerde tanı, avantajı sağlar (93). Tüm iğne biyopsi yöntemleri içinde doğruluğu en yüksek (%99), buna karşın en pahalı olanıdır (92,93,97,98). Bu nedenle endikasyonlar kısıtlıdır. VDB daha çok mikrokalsifikasyon ve parankimal distorsiyonların biyopsisi için önerilmektedir (98).

Non-palpabl meme lezyonlarında patolojik mikrokalsifikasyon ve parankimal distorsiyonların açık biyopsileri için yapılan meme işaretlemelerinde genelde tercih edilen sistemler iğne-tel kombinasyonlarıdır. Telin avantajı operasyon sırasında cerrah tarafından palpe edilip görülebilmesidir. Operasyon ile aynı gün içinde yerleştirilmesi gerekir. Cerraha yol göstermesi için, kraniokaudal ve mediolateral pozisyonlarda mamografi çekilerek telin lokalizasyonu ve lezyona uzaklığı şematik olarak gösterilir. Tel lezyona en fazla 1 cm uzaklıkta olmalıdır. Geniş alana yayılan lezyonlarda birden fazla tel kullanılırsa lezyonun tümünün çıkarılabilir ve cerrahi sınır negatifliği sağlanabilir (99).

IMeme Lezyon Eksizyon Sistemi - Breast Lesion Excision System (BLES)

Bu sistem memede saptanan kitlelerin tamamını çıkarmaya yarayan bir sistemdir. BLES radyofrekans (RF) enerjisi kullanarak meme dokusunu histolojik inceleme için yakalar. BLES prosedürü meme lezyonlarında 2002 yılından beri kullanılmaya başlanmıştır. En son girişimsel tanı ve tedavi yöntemidir. Uygulamaya başlandığından bu yana açık cerrahi biyopsiye göre basit, rölatif olarak ucuz, kozmetik olarak kabul edilebilir bir alternatif yöntemdir (100). Biyopsi yöntemleri arasında 20 mm'ye kadar olan lezyonu total çıkarabilmeyi sağladığından açık biyopsi ve stereotaktik açık biyopsilere alternatif olarak görülebilmektedir.

Açık Biyopsi

İİAB ya da KİB'nin yapılamadığı durumlarda küçük bir cerrahi işlemle kuşkulu bölgenin tamamının ya da bir kısmının çıkartılıp incelenmesidir. Kesin tanı olanağı sağlar.

D Vitamini

Vitaminler vücut için esansiyel olup, vücutta üretilmeyen ve gıdalarla alınması zorunlu olan maddelere verilen ortak isimdir. İnsan organizması için vitaminlerin önemi tartışmasızdır. Bu vitaminler arasında en önemlilerinden biri de D vitamini (VD). VD klasik bir vitamin olmaktan çok, bir hormon olarak görev görmektedir (101).

D Vitamini Metabolizması

Vitamin D terimi yağda eriyen bir grup steroid yapının genel adıdır (102). VD olarak bildiğimiz 7-dehidrokolekalsiferol (7DHKK) bir proreormondur. Deride sentezlenen kolekalsiferol (Vitamin D3) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (Vitamin D2) olmak üzere iki ana kaynağı vardır. D2 ve D3 vitaminin her ikisi de aynı yolla metabolize olduğu için ortak bir isimle, D vitamini olarak adlandırılır (102,103). ProVD3 biyolojik olarak aktif değildir. ProVD3 bir previtamin olan PreVD3'e güneşin ultraviyole ışınlarına maruziyetiyle fotolize edilir. Bu madde de biyolojik olarak inaktiftir. Solar spektrumun 290-315 nm dalga boyundaki UV ışınları atmosferden geçerek, derinin, epidermal proVD3'ün, preVD3'e fotokimyasal dönüşümünü sağlayacak olan (ProVD3 depolarının %8'ini içeren) epidermisteki stratum spinosum ve stratum bazalis tabakalarına ulaşır, 30 dakikada preVD3 bu iki tabakada nonenzimatik olarak oluşur (104). Dermisin birim cm² alanında, her ne kadar epidermisteki kadar ProVD3 varsa da, UVR 290-315 nm boyutundaki ışınlar, epidermis tarafından absorbe edilir, dolayısıyla dermiste çok az miktarda preVD3 yapılır. Deride preVD3 yapılıncaya, tekrar nonenzimatik olarak hemen termal izomerizasyona uğrar ve VD3'e dönüşür (105). VD3 epidermiste oluştuğunda, dermo-epidermal bileşkedeki dolaşıma taşınır yüksek affinitesi nedeniyle hemen dolaşımdaki VD bağlayıcı proteine (VDBP) ve proteinlerden albumin süper ailesine mensup olanlara bağlanır ve böylece deriden gelen VD3 ile diyetle gastrointestinal sistemden vücuda giren VD2 biyolojik olarak inaktiftirler ve kana geçtiklerinde önce karaciğer parankiminde, 25 hidroksilaz enzimi vasıtasıyla 25 hidroksivitamin D3 (25OH D3)'e dönüşür. Memelilerde bu basamağın güçlü bir regülasyonu yoktur. Karaciğerde 25(OH)D3'ün önemli bir depolanması yapılmaz. Karaciğerden hemen kana salıverilir ve serumda biyolojik yarı ömrü 12-19 gündür.

Termal izomerizasyon reaksiyonunun olduğu dermoepitelyal birleşme bölgesinde ısı oldukça sabittir ve çevrenin ısısı nedeniyle değişebilen deri yüzeyinin sıcaklığından, bu olay etkilenmez. Dolayısıyla birey, kışın ya da yazın güneşe maruz kaldığında, deri yüzeyinin ısısı birkaç derece değişse bile, PreVD3'ün, VD3'e dönüşümü sabit kalır. PreVD3 hem termal enerji hem de UVR'ye hassastır. Beyaz ırktan olanların bütün vücudunun minimum eritem dozunun (MED) 1,5 misline maruz kalması halinde, serum 25(OH)D3 düzeyleri, güneşe maruziyetten 24-48 saat sonra 60 katı artar. Serum VD3 düzeyleri, güneşe maruziyetin 1-2 gün sonrasında artsa da, 25(OH)D3 düzeyleri tedricen artar ve ancak 7-14 gün sonra %50 artış gösterir. Bu mekanizmalar, uzun süreli UVR maruziyet sonrası VD intoksikasyonunu önler. Ekvatoriyal güneşe 30 dakika veya 8 saat maruz kalmakla, derideki ProVD3'ün ancak %15'i previtaminD3'e döner. Kuzey ülkelerinde 40° enlemde UVR, 7DHKCK'yi VD3'e yedi ay boyunca dönüştürmekte etkilidir, güneşin etkili olması için enlemin 35° üzerinde olmalıdır. Dolayısıyla coğrafi olarak kuzey küre enlemlerinde bulunma bu olasılığı artırır.

25(OH)D3 serumda bol miktarda mevcut en stabil metabolittir ve VD'nin serumdaki en iyi göstergesidir. 25(OH)D3, daha sonra böbrekte mitokondriyal CYP27B1 hidroksilaz (1alfa hidroksilaz enzimi) ile aktif hormon olan [1,25 dihidroksi VD3 (1,25 (OH)2D3 = Kalsitriol)]'e, gıdalarla alınan VD2 (ergosterol) 1,25 dihidroksi VD2 [1,25(OH)2D2= Kalsidiol]'ye dönüşür. Dolaşımdaki 1,25(OH)2D3 serum konsantrasyonları kaba olarak 25(OH)D3'ün %0,1'i kadardır. Karaciğerde oluşan 25(OH)D, safra ile ince bağırsaklara atıldığında ince bağırsaktan enterohepatik dolaşım ile tekrar geri emilir (106).

Ayrıca, hem 25(OH)D3 hem de 1,25(OH)2D3, 25 ve 24 hidroksilaz (CYP 24) enzimiyle, biyolojik olarak inaktif olan 24,25(OH)2D3 dönüştürülür. Dolaşımdaki 24,25(OH)2D3 düzeyleri, dolaşımdaki 25(OH)D3 düzeyleri ile yakından ilgilidir. VD3 ile VD2'nin metabolizmaları benzerdir. Oral VD3 alımı aynı miktardaki VD2'ye göre %70 daha yüksek 25(OH)D3 serum düzeyleri yaratır (106). Kalsitriole ait doku biyolojik etkileri, ya genomik ya da nongenomik yollarla olur. Genomik yanıtlar nükleer VD reseptörü ile olur, nongenomik yollar voltaja bağımlı Ca kanalları ile olur. Bunlar uygun sinyal iletim yolları ile biyolojik yanıtları başlatırlar. Vitamin D reseptörü (VDR)'nin bugün 30'dan daha fazla dokuda bulunduğu bilinmektedir. Endotel, düz kas, miyokard, beyin, prostat, meme, kolon hücreleri, immün hücreler vb. bunlar arasındadır (107-109). Dolaşımdaki 1,25(OH)2D3 hücre membranlarını ve sitoplazmayı geçer, nükleusa ulaşır, orada bir steroid hormon gibi sitozolik VDR'ye bağlanır. 1,25(OH)2D3 nükleer retinoik asit reseptörüne bağlanınca, nükleer transkripsiyon faktörü görevi görür ve genlerin

fonksiyonunu ve protein sentezini indükler. Kalsitriol tarafından regüle edildiği anlaşılan genlerin sayıları giderek artmaktadır. Çok sayıdaki Ca ve kemikle ilgili genler yanında, hücre siklusları veya humoral mekanizmalarla (örn. immün veya hematopoietik sistem) ile ilgili birçok gen kalsitriole bağımlıdır. Kalsitriol direkt veya indirekt olarak 200 kadar geni regüle eder. Bu arada böbrekten renin, pankreastan insülin, makrofajlardan katelisin yapımını, lenfositlerden sitokin salınımını, kardiyomiyositlerle vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyon ve büyümesini regüle eder. Önceleri, normal şartlar altında 25(OH)D₃'ün 1 alfa hidroksilasyonunun sadece böbrekte yapılabildiği ve 1,25(OH)₂D₃'ün mineral metabolizmasını kontrol ettiği düşünülüyordu. Oysa bugün 1,25(OH)₂D₃'ün lokal olarak çeşitli dokularda otokrin veya parakrin şekilde (keratinositler, kolon ve prostat hücreleri, solunum sisteminin epitel hücreleri de dahil olmak üzere, birçok nonrenal dokularda) oluştuğunu bilmekteyiz. Bu dokularda 1,25(OH)₂D₃, hücre diferansiyasyonu ve proliferasyonu ile ilgili anahtar olayları kontrol eder (110).

Vitamin D Eksikliği Nedenleri

D vitamininin yetersiz sentezi ve besinlerle yetersiz alımı ülkemizde en sık görülen nedendir. Tablo 5'de vitamin D eksikliği nedenleri görülmektedir.

Tablo 5: Vitamin D eksikliği nedenleri (111-114)

1.D Vitamininin yetersiz sentezi ya da yetersiz alımı Yetersiz güneş ışını Alınan yiyeceklerin D vitamini içeriklerinin düşük olması Koyu cilt rengi
2. Yağda eriyen vitaminlerin düşük emilimi Kolestatik karaciğer hastalıkları Pankreatik yetmezlik Biliyer obstrüksiyon Çölyak hastalığı Kısa bağırsak sendromu

3. D Vitamini metabolizması bozuklukları

Sitokrom P-450 enziminin indüksiyonu (fenitoin, fenobarbital, rifampin)

Bozuk 25(OH)D vitamini yapımı

Diffüz karaciğer hastalığı

Düşük 1,25(OH)₂D vitamini sentezi

İlerlemiş renal hastalıklar

Hereditör renal alfa-1 hidroksilaz eksikliği

1,25(OH)₂D vitaminine son organ direnci

D vitamini eksikliğinin nedenleri iki kısma ayrılabilir; birincisi yeterli güneş ışığına maruz kalamama, ikincisi ise medikal veya fiziksel duruma bağlı nedenlerdir (115,116).

Yeterli UVB Alamama Nedenleri

Deriye penetre olan solar ultraviyole B (UVB) fotonlarının sayısını etkileyen faktörler veya derideki 7-dehidrokolesterolün miktarındaki değişiklikler vitamin D'nin ciltteki üretimini etkiler. Koyu renkli ten rengine sahip kişilerde, melanin pigmentinin epidermiste yer alışı, UVB ışınlarının melanin tarafından absorbe edilmesine neden olur. Bunun sonucunda beyaz renk derili kişilere kıyasla yetersiz D vitamini üretilir. Derinin renk derecesine göre 10-50 kat daha fazla güneş ışığına maruz kalma gerekli olabilir (116,117). Zenciler gibi koyu renk cilde sahip, melanin pigmentasyonu fazla olan insanlarda güneş koruyucu faktör 15 (SPF) ile benzer olarak cildin D vitamini sentezleme yeteneğinde % 99 azalma olduğu tespit edilmiştir (118,119).

Yaşın artması ciltteki vitamin D prekürsörü olan 7-dehidrokolesterolün konsantrasyonunu dolayısı ile cildin D vitamini sentezleme kapasitesini azaltır (118,119).

SPF içeren güneş koruyucular ciltteki D vitamini sentezini etkilemektedir. SPF 8 içeren güneş koruyucular vitamin D'nin ciltteki sentezini % 95 oranında azaltırken SPF 15 içerenler % 99 azaltır (118,119).

Günün bazı saatleri, mevsim ve enlem farklılıkları ciltteki vitamin D sentezini etkiler. Bunun nedeni; güneş kışın dünyaya daha yakın olsa da, güneş ışınlarının daha oblik açıyla düşmesi ve ozon tabakasından daha fazla absorbe edilmesidir. Oblik açıyla daha az fotonlar dünyaya ulaşır. Günün bazı saatleri, mevsim ve enlem güneşin oblik açıyı etkileyen faktörlerdir. 37° üzeri enlemde, kasım-şubat ayları arasında dünyaya ulaşan UVB fotonları sayısında belirgin düşme vardır. 37° altında ve ekvatora yakın

bölgelerde yıl boyunca ciltte daha fazla vitamin D sentezi vardır. Saat 10.00-15.00 arası ciltte vitamin D sentezi için yeterli UVB fotonlarının ulaştığı saatlerdir (119).

Kapalı giyim tarzı UVB ışınlarının cilde ulaşmasını engelleyerek ciltteki vitamin D sentezini azaltır (119).

Hava kirliliği de emilebilen UVB fotonu miktarını azalttığı için ciltteki D vitamini sentezini azaltarak D vitamini eksikliğine yol açabilir (120,121).

Medikal veya Fiziksel Nedenler

Gastrik by-pass cerrahisi; yağ absorpsiyon bozukluğu ve D vitamini eksikliğine neden olur. Obezlerde D vitamini adipoz dokuda depolanmakta ve sistemik olarak kullanılmamaktadır. Obez kişilerin cildi D vitaminin sentezi için etkin değildir (117,122).

Antiepileptik tedavide kullanılan bazı ilaçlar ve bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan bazı ilaçların uzun süreli kullanımında D vitamini yetersizliği görülebilir. Fenobarbütal, fenitoin ve karbamazepinin yanı sıra tüberküloz ilaçlarından rifampisin de osteomalasiye yol açabilir. 1,25 (OH)₂ D'nin katabolizmasının indüklenmesi bu ilaçların D vitamini ile ilgili yan etkilerini meydana getirir (123). Kronik böbrek yetersizliğinde diyalize gereksinim duyan hastalar biyolojik aktif 1,25 (OH)₂ D'yi yeterince üretemezler. Bu durumda serum parathormon seviyesi kan kalsiyumunu dengelemek üzere artış gösterir (123,124).

D Vitamininin Vücuttaki Temel İşlevleri

D vitamini steroid yapıda bir hormondur. Böbrek, ince bağırsak, paratroid bezler, kemikte osteoblastlar, pankreasta adacık hücreleri, beyin hücreleri ve epitelde reseptörleri bulunur. Hücre büyümesi ve diferansiasyonunu sağlar (125).

VD'nin en dramatik fizyolojik etkisi intestinal kalsiyum transportunu ve absorpsiyonunu sağlamaktır. VD kalsiyum absorpsiyonu %30-40 ve fosfor absorpsiyonu %80 artırır. Serum 25(OH)D₃ düzeyi 30 ng/mL altına düştüğünde, intestinal kalsiyum absorpsiyonunda önemli derecede azalma olarak PTH salınımı artar. PTH 1,25(OH)₂D₃ yapımını uyararak böbrekten kalsiyum emilimini artırdığı gibi, osteoblastları aktive ederek preosteoklastların, olgun osteoklastlara dönüşümünü sağlar. Osteoklastlar kemikte resorpsiyonu artırır böylece kan kalsiyumunun idamesini sağlamaya çalışır (126-127).

D vitamini böbreklerden de kalsiyum emilimini artırır. Distal tübül hücrelerinden filtre edilen kalsiyumun % 1'i emilir. D vitamini PTH ile birlikte distal tübül hücrelerine etki ederek etkisini gösterir. Kalsiyum düşüklüğünde ilk aşamada D vitamini bağırsaklarda

kalsiyum ve fosfor emilimini arttırır, eğer bu yeterli olmaz ise PTH kemik kalsiyumunu mobilize etmek için D vitamini sentezini arttırır. PTH ve hipofosfatemide böbreklerde 1,25(OH)₂D sentezini arttıran önemli faktörlerdir. PTH renal proksimal ve distal tübül hücrelerinde kalsiyum emilimini arttırırken fosfor atılımını arttırır. Hipofosfatemide PTH'dan bağımsız olarak böbreklerde 1,25(OH)₂D sentezini arttırır (128).

Vitamin D Durumunun Değerlendirilmesi

Kan 25(OH)D düzeyi doku vitamin durumunu gösteren en iyi göstergedir. Bu nedenle D vitamini eksikliklerini değerlendirmede kullanılan temel parametredir. 25(OH)D₃ vitamin D'nin dolaşımdaki majör formudur ve yarı ömrü yaklaşık 2-3 haftadır. Plazma 1,25(OH)₂D düzeyi eksiklik durumlarında normal hatta yüksek olabilir, bu nedenle vitamin D durumunu değerlendirmede kullanılmaz. Ancak vitamin D eksikliği, yetersizliği, yeterli düzeyi ve toksik düzeyi belirleyecek sınır değerleri belirlemek güçtür (129-131). Son yıllarda yayınlanan çalışmalarda vitamin D eksikliği serum 25(OH)D₃ düzeyi 20 ng/ml ve altında olması; vitamin D yetersizliği ise serum düzeyinin 21-29 ng/ml arasında olması şeklinde tanımlanmaktadır. Parathormonu (PTH) aktive etmeyecek en düşük 25(OH)D₃ düzeyi 30 ng/ml'dir (75 nmol/l). Vitamin D için yeterli düzey >30 ng/ml (75 nmol/l) olarak kabul edilmektedir (132-134). Tablo 6'da serum 25(OH)D₃ düzeylerine göre vitamin D durumu gösterilmektedir (135).

Tablo 6: Serum 25(OH)D₃ Düzeyinin Değerlendirilmesi (129-131)

Vitamin D durumu	Serum 25(OH)D ₃ düzeyi (ng/ml)
Ağır vitamin D eksikliği	< 10
Vitamin D eksikliği	≤ 20
Vitamin D yetersizliği	21-29
Vitamin D yeterli	≥ 30
İntoksikasyon	> 150

D Vitamini eksikliğinin İskelet Sistemi Dışındaki Etkileri

Diyabet

Kuzeyde ve daha yüksek enlemlerde yaşayanlarda D vitamini eksikliğine paralel olarak Tip 1 DM insidansının yüksek olduğu bulunmuştur (136). Tip 2 DM'de ise pankreatik beta hücre fonksiyonunda bozulma, insülin duyarlılığında azalma ve dolayısı

ile insülin direnci ve sistemik enflamasyon sık görülür. D vitamininin beta hücre fonksiyonunun iyileşmesi üzerine etkisi doğrudan ve dolaylı olarak gerçekleşmektedir. Doğrudan etkiye en önemli kanıtlardan birisi; beta hücrelerinde VDR geni ve 1- α hidroksilaz geni eksprese olmasıdır (137,138). Gözlemsel çalışmalar düşük D vitamini durumu ile Tip 2 DM prevalansı arasında nispeten tutarlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. D vitamini ve kalsiyum takviyesinin, Tip 2 DM riskinin yüksek olduğu toplumlarda DM'ü önlemede rolü olabileceği bildirilmiştir (139).

Kardiyovasküler Hastalıklar

VDR kalp kası hücrelerinde mevcuttur ve 1,25(OH)₂ D'nin ventriküler pompalama fonksiyonunda rolü olabilir (140).

Kalp yetmezliği olan hastalarda plazma 25(OH) D düzeyi düşüktür. Epidemiyolojik çalışmalarla, plazma 25(OH)D ile akut myokard infarktüsü (AMI)'nin görülmesi arasında ters bir ilişki olduğu ve koroner kalp hastalığı riskinin VDR polimorfizmiyle bağlantısı gösterilmiştir (141).

Vitamin D eksikliği sonucu oluşan primer veya sekonder hiperparatiroidizm, insülin rezistansı, enflamasyon, artmış karotid intima-media kalınlığı ve kardiyak olaylarla ilişkili bulunmuştur (142). Hipertansiyon ile vitamin D eksikliğinin beraber görüldüğü durumlarda, VD eksikliğinin düzeltilmesiyle kan basıncı düzeylerinde düzelmeler saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada, vitamin D düzeylerinin artmasıyla, sistolik kan basıncında ortalama 6 mmHg düşüş saptanmıştır (143). Koroner anjiyografi yapılan 3299 hasta, prospektif olarak yedi yıl süreyle takip edilmiştir. Bakılan ilk vitamin D düzeylerinin düşüklüğü, hem kalp yetersizliği ile hem de ani kardiyak ölüm riskiyle ilişkili saptanmıştır (144).

Kas Hastalıkları

D vitamini iskelet sisteminin sağlıklı mineralizasyonu için hayati öneme sahiptir. D vitamini eksikliği kas iskelet sistemi ile ilgili semptomlara neden olmaktadır ve bu durum bazı kas iskelet sistemi hastalıkları ile karışıklığa neden olmaktadır (145). Yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğine bağlı ortaya çıkan osteomalazinin fibromyalji, polimiyalji romatika, ankilozan spondilit, romatoid artrit, diffüz idiopatik iskelet hiperosteozis, multiple miyelom ve metastatik kemik hastalığı gibi hastalıkları taklit eden semptom ve bulgularla ortaya çıkabileceğini bildirmişlerdir (146).

Obezite

Yağ hücreleri endokrinolojik olarak aktif hücrelerdir ve VDR bulundurlar. Dolayısıyla yağ dokusu aktif D vitamini için hedef dokular arasındadır (86-147). Obezite de artan yağ dokusu D vitamini deposu olarak görev yapacağından D vitamini eksikliği gelişebilir. Eşit olarak güneş ışığı ile karşılaşmaya bırakılan obez bireyler, obez olmayan bireylerin yarısı kadar D vitamini üretebilmektedir. Obezlerde serum 25 (OH) D düzeyinin normal ağırlıklı olanlara göre daha düşük olduğu ve geniş yağ dokusunun D vitamini sekestrasyonu için daha geniş bir havuz oluşturduğu bildirilmiştir. Diğer yandan düşük D vitamini düzeyinin kaslarda oluşturacağı hipotonisite ve bunun yaratacağı hipoaktif yaşam da obeziteye katkıda bulunan bir faktör olabilir (147,148).

Psikiyatrik Bozukluklar

Yapılan bazı çalışmaların sonuçlarından ve kışın doğan kişilerde şizofreninin daha sık görülmesi gerçeğinden hareketle, annedeki D vitamini yetersizliğinin fetusta beyin gelişimini olumsuz etkileyebileceği ve bu durumun şizofreni için bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür (149). Parkinson hastalarında D vitamini eksikliği prevalansı yüksek bulunmuştur. D vitamini ve Parkinson hastalığı arasında ters bir ilişki vardır. Yüksek D vitaminin hastalığa karşı koruyucu olabileceği belirtilmiştir (150).

Kronik böbrek hastalığı (KBH)

Kronik böbrek hastalığı ilerledikçe böbrekte 1 α hidroksilaz aktivitesi azalmakta, dolayısıyla kalsitriol üretimi azalmakta ve parathormon düzeyleri yükselmektedir. Bunun başlıca nedeninin, rezidüel renal kitlenin azalması ayrıca, hiperfosfatemi, metabolik asidoz ve üremik toksinlerin 1 α hidroksilaz aktivitesini baskılaması olduğu düşünülmektedir (151).

Böbrek dışında deri (bazal keratinositler, kıl foliküllerinde), lenf nodu, kolon (epitelyum hücresi ve parasempatikganglionunda), pankreas (adacık hücrelerinde), vasküler, adrenal medulla, beyin (serebellum ve serebral kortekste) ve plasenta (desidüa) gibi birçok normal ya da patolojik doku hücrelerinde 1 α hidroksilaz aktivitesi olduğu saptanmıştır (152). Son zamanlarda böbrek tübül hücrelerindeki 1 α hidroksilaz ile oluşturulan aktif vitamin D'nin başlıca kalsiyum, fosfor ve PTH metabolizmasında rol oynayan otokrin etkiden, diğer hücrelerdeki 1 α hidroksilaz aktivitesi ile oluşturulan aktif vitamin D'nin ise parakrin etkiden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Tokmak ve ark.'nın 64 hemodializ (HD) hastasında yaptığı çalışmada, hastalara 9 ay boyunca 20000 İÜ/gün

kolekalsiferol verilmiştir. Hastaların %95'inde vitamin D eksikliği mevcutken 9 ay sonunda vitamin D eksikliği olan hastaların %57'sinde normal vitamin D düzeylerine ulaşılmış, hastaların kalsiyum düzeyleri anlamlı şekilde yükselmiş, fosfor, kalsiyum-fosfor çarpımı ve PTH değerlerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (153). Zang ve ark.'nın diyabetik fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada, vitamin D reseptörü olmayan farelerde daha ciddi albuminüri ve glomerüloskleroz gelişmiştir. Evre 3-4 kronik böbrek hastalarında ve diyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada, vitamin D düzeyleri normal düzeylere ulaştığında fiziksel performans testlerinde, statik ve dinamik denge testlerinde ve izometrik kuvvet testlerinde iyileşme olduğunu saptanmıştır (154).

İmmün Sistem

25(OH)₂D₃, monositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve aktive T ve B hücreleri gibi immün sistem hücreleri dâhil çoğu hücre tipinde yer alan nükleer VDR'lere bağlanır (155). Vitamin D'nin doğal immüniteye etkisi hem antimikrobiyal fonksiyonları destekleyerek hem de enflamatuvar aktiviteyi baskılayarak olur. İnsan monositlerinin kalsitriol ile tedavisi, toll-like reseptörlerden (TLR) TLR2 ve TLR4'ün ekspresyonunu inhibe eder. TLR erken enflamatuvar immün cevabın başlamasında önemlidir. Kalsitriol ile monositlerdeki TLR ekspresyonunun azalması proenflamatuvar sitokinlerden tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) üretimini azaltır. Doğal immün hücrelerin enflamatuvar fonksiyonlarının inhibe edilmesinin yanı sıra vitamin D kazanılmış efektör immün cevabı da azaltır ve antimikrobiyal peptit (AMP) sentezini uyarır. İnsanlarda mevcut tek katelisin ailesinden AMP olan "İnsan katelisinin antimikrobiyal peptid-18" (hCAP-18), nötrofillerde, alveolar makrofajlarda, epitelyal hücrelerde ve keratinositlerde gösterilmiştir. hCAP-18 geni VDR bağlama bölgesi içerir. Kalsitriol insan monosit, nötrofil, keratinosit ve ayrıca solunum epitelinde hCAP-18 ekspresyonunu artırır.

Vitamin D'nin AMP üretimini arttırması vitamin D eksikliği ve enfeksiyonlar arası ilişkiyi açıklamaktadır (156). Doğal immüniteye etkisinin yanı sıra vitamin D direk olarak T lenfosit fonksiyonlarını düzenler. İn vitro çalışmalarda, kalsitriolün T hücre proliferasyonunu, IL-2 yapımını ve Th1 sitokinlerden interferon- γ (IFN- γ) yapımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Vitamin D'nin Th2 sitokinler olan IL-4, IL-5 ve IL-13 yapımına etkisi daha az bilinmektedir. Kalsitriolün IFN- γ üreten CD4+T hücrelerini azaltmasının yanı sıra IL-4, IL-5 ve IL-10 üretimini arttırdığını ve Th2 cevabı geliştirdiğini gösteren çalışmaların yanı sıra IFN- γ üreten hücreleri azalttığı gibi IL-4 üreten hücreleri de etkilemediği veya azalttığı yani Th2 cevabı arttırmadığını gösteren çalışmalar da vardır. İn vitro

çalışmalarda kalsitriolün konsantrasyonunun Th2 cevaba etkisini belirlemede önemli olabileceği, çok az veya çok fazla vitamin D'nin alerjik immün cevabı başlatabileceği ileri sürülmüştür (155).

Vitamin D yetersizliği ve enfeksiyöz hastalıklara yatkınlık arasındaki ilişkinin en tipik örneği tüberkülozdur (TB). Son 20 yılda yayınlanmış çalışmalarda serum 25(OH)D düzeylerinde düşüklük ile TB enfeksiyonuna yatkınlık ve hastalığın ağırlığı arasında kuvvetli ilişki gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, TB hastalarına 6 haftalık standart TB tedavisine ek olarak vitamin D veya plasebo verilmiş, vitamin D tedavisi alan grupta, balgam ve radyolojik düzelme (% 38) plasebo grubuna göre (% 76,7) daha yüksek oranda tespit edilmiştir (157,158).

Oto-immün Hastalıklar

1,25(OH)₂D nükleer reseptöre ulaşıp, aktive olması sonrasında, monositlerin makrofajlara dönüşümünde azalma olur ve bu da makrofajların T lenfositlerine antijen sunumunu azaltır. Aynı zamanda hem B lenfositlerinden immünglobulin sentezi hem de antijen sunan dentritik hücrelerinin maturasyonu baskılanır. Böylece gecikmiş sensitivite reaksiyonları 1,25(OH)₂D tarafından inhibe edilir. Vitamin D reseptörünün aktivasyonu, aktive olmuş lenfositlerin üzerinde anti-proliferatif etkiye neden olur ve doğal öldürücü lenfositlerin oluşumunu ve fonksiyonlarını baskılar (159,160). Vitamin D eksikliğinde ise enflamatuvar sürecin reaktivasyonu olduğundan, oto-immün hastalıklar için risk artmış olur. 1,25(OH)₂D ile Th1 ilişkili enflamatuvar cevabın baskılanması, D vitaminin, Th1 ilişkili oto-immün hastalıkları önlemedeki ana mekanizmayı oluşturmaktadır (161). Vitamin D eksikliği ile ilişkili oto-immün hastalıklar multipl skleroz (MS), romatoid artrit, crohn hastalığı ve tip 1 diyabeti içerir. Buna ek olarak, vitamin D reseptör geninde oluşan polimorfizmler ise Hashimoto hastalığı, Graves hastalığı ve Addison hastalığı ile ilişkili olabileceği düşünölmektedir (162,163).

Kanser

Kanser araştırmalarında güneş işığının, deri kaynaklı olmayan kanserlerin oluşunu inhibe etme olasılığının ilk defa, 1936 yılında "sıcak gündem" olarak ortaya çıkması, Amerikalı denizcilerde, derinin güneşe fazla maruziyetiyle deri kanserlerinin fazla, fakat diğer tip kanserlerin az göröldüğünün fark edilmesiyle olmuştur. Bu gözlem nedeniyle deri kanserlerinin, diğer tip kanserlere karşı göreceli bir bağışıklık yarattığı ileri sürölmüş, dolayısıyla, kolaylıkla saptanabilecek deri kanserlerinin oluşturularak, kolaylıkla tespit ve

tedavi edilemeyecek diğer kanserlere karşı, adeta bir aşılama olayı yaratılması önerilmiştir. Daha sonraları 1941 yılında UVR ışınlarına maruziyet ile deri dışı kanserlerin oluşumu ve mortalite arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (164). Aktif D vitamininin muhtemel antikanser etkisi yaklaşık 30 yıldır hayvan ve hücre çalışmalarında değerlendirilmiştir. Malign hücrelerden VDR ekspresyon edenlerin listesi oldukça geniştir. İnvitro hücre kültürü, invivo hayvan çalışmalarında aktif D vitamininin hücre diferansiyasyonunu arttırdığı, kanser hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, antiinflamatuvar, proapoptotik ve antianjiogenik özellikler sergilediği gösterilmiştir. Laboratuvar çalışmalarında aktif D vitamininin VDR'ye bağlanarak hücre proliferasyonundan sorumlu çeşitli genleri regüle ederek kanser hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (165-167). Aktif D vitamini; hücre döngüsü inhibitörleri p21, p27 ekspresyonunu ve hücre adezyon molekülü e-kaderin ekspresyonunu uyarır. Keratinositlerde aktif D vitamininin UVR'nin yol açtığı DNA hasarının tamirini artırdığı, apoptozu azalttığı, p53'ü artırdığı gösterilmiştir (168).

Birçok gözlemsel epidemiyolojik çalışma, prostat kanseri ile UVR'ye maruziyet (solar radyasyon ve vitamin D durumu) arasındaki ilişkiyi gözden geçirmiştir. 1990'lı yıllarda vitamin D'nin (VD), diferansiyasyon prostat fenotipi hücrelerinin kalıcılığını sağladığı ve VD yoksunluğunun, subklinik prostat kanserinin, klinik hastalığa ilerlemesine katkıda bulunduğu hipotezi ileri sürülmüştür. Bu fikir, prostat kanserinin, VD eksikliğinin de sık görüldüğü ileri yaş, siyah ırk ve kuzey enlemlerinde yaşayanlarda sıklıkla görülmesi nedeniyle oluşmuştur. Bununla beraber, Japonlar dünyada en yüksek kan VD düzeyine sahip millet olmakla birlikte Japonya'da prostat kanseri sık görülmemektedir. Geniş epidemiyolojik çalışmalar ile güneşe maruziyet çalışmalarının sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, VD yetmezliği ile prostat kanserlerinin, nedensel olarak ilişkili olduğu görülmüştür. Prostat hücrelerinde 1,25(OH)2D3 yapımının mümkün olduğu gösterildiğinde, 25(OH)D3'ün, prostat hücrelerinin diferansiyasyon ve proliferasyonunu düzenlediği düşünülmüştür. Yüksek yerlerde yaşayanlarla, siyah ırktan olanlardaki prostat kanserine bağlı mortalitenin fazlalığı bu şekilde açıklanabilir. Prostat epitel hücrelerinde yapılan in vitro çalışmalarda 25(OH)D3 ve 1,25(OH)2D3'ün, hücre sayılarını ve büyümesini, doz ve zamana bağlı olarak inhibe ettiğini göstermiştir ve kullanılan 25(OH)D3 düzeyleri, insanlardaki normal fizyolojik sınırlar içerisindeki düzeylerdir (164).

Prospektif ve retrospektif epidemiyolojik çalışmalar, 25(OH)D düzeylerinin 20 ng/mL'nin altına indiğinde kolon, pankreas, prostat, meme kanseri insidansının %30-50 ve bu kanserlere bağlı mortalitenin de arttığını göstermiştir. Nurses Health Study

kolorektal kanserlerin ortanca serum 25(OH)D3 düzeyleri ile ters yönde ilişkili olduğunu göstermiştir (169). VD ve kalsiyumun diyetle alımındaki düzeltmelerin her türlü kanser riskini azalttığı gösterilmiştir (170). Çocuklar ve genç erişkinlerde gün ışığına fazla maruz kalanlarda non-Hodgkin lenfoma hastalığı riski %40 azalmış bulunmuştur. Aynı şekilde, malign melanom oluştuğunda gün ışığına maruziyetleri en az olanlardaki ölüm riski, gün ışığı maruziyetleri yüksek olanlara göre daha fazladır. Hem erkek hem de kadınlarda minimum gün ışığına maruz kalanlarda kanserden ölme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (171).

VDR ve 1 alfa hidroksilaz enzim ekspresyonu kolorektal dokuda gösterilmiştir. Aktif VD ve analoglarının insan kolon kanseri hücrelerinde proliferasyon ve diferansiyasyonu düzenlediği gösterilmiştir (172). Yapılan bir çalışmada D vitamini yeterli olan farelerle D vitamini eksikliği olan farelere kolon kanseri hücreleri enjekte edilmiş ve D vitamini eksikliği olan farelerde tümör büyümesinin anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlenmiştir (173). Aktif D vitamini intrasellüler kalsiyum akışını artırarak, kalsiyum dengesini doğrudan etkileyerek kolon kanseri progresyon ve gelişimini etkileyebilir. Gözlemsel çalışmalarda 25(OH)D düzeyi ile kolorektal kanser insidansı arasında ters ilişki gösterilmiştir (172). Başka bir çalışmada 25(OH)D düzeyinde her 10 nmol/L artışın kolorektal kanseri riskini %6 azalttığı ileri sürülmüştür (174).

Meme kanseri ile D vitamini arasındaki ilişkiyi ortaya koyan gözlemsel çalışmalarda yüksek 25(OH)D düzeyleri ile meme kanseri riskinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (172). Başka bir çalışmada diyetle vitamin D alımı ve meme kanseri riski arasında ters ilişki gözlenmiştir (175). Ülkemizde 186 meme kanserli hastanın dahil edildiği bir çalışmada D vitamini yetersizliğinin meme kanserli hastalarda yüksek prevalansda olduğu gösterilmiştir (176). Norveç'te Tretli S. ve ark.'nın yaptığı çalışmada D vitamini düzeyleri yüksek olan meme kanserli hastaların genel mortalitelerinin düşük olanlara göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (177). Kore'de 179 meme kanserli hastanın dahil edildiği bir çalışmada D vitamini yetersizliğinin meme kanserli hastalarda yüksek prevalansda olduğu gösterilmiştir (178). Vitamin D ve meme kanser sıklığını inceleyen araştırmaların çoğunluğu serum D vitamini düzeyi ile kanser insidansı arasında zayıf bir korelasyon olmasına rağmen meme kanserli hastaların sağkalımlarıyla daha güçlü bir bağlantı olabileceğine işaret etmektedir (179).

Vitamin D Eksikliği Tedavisi

“National Institute of Health (NIH)”e göre VD eksikliği, insanlar yeterli UVR’ye maruz kalmadıkları veya yeterli şekilde gıda ile VD almadıklarında oluşur. Yüz, kollar eller, bacaklar veya sırtın haftada en aşağı iki kez 10-15 dakika güneş ışığına maruziyeti optimal serum VD düzeylerini sağlar. Güneş koruyucuların kullanımı (SPF-8 %95 ve SPF-15 %99) VD sentezini azaltır. Cilt rengi koyu olanlarda UVR melanin tarafından absorbe edildiği için VD sentezi %99 azalır. Yaşlanma ile VD reseptör sayıları ve VD’nin VDR’ye afinitesinde azalma meydana geldiğinden 70’li yaştakilerde VD sentezi %25 kadar azalır. Bu nedenle esmerlerin veya yaşlıların diyetlerinde daha fazla VD almaları gereklidir. Güneş kış aylarında yeteri kadar yükselemediği için yüksek enlemlerde yaşayanların diyetlerinde daha fazla VD almaları gerekir. Bazı ilaçlar VD’nin emilimini önler (antiasitler) veya metabolizmasını hızlandırır. Antikonvülsanlar, tiazid diüretikler, kortikosteroidler, nikotin, simetidin, kolesterol düşürücü ilaçlar, heparin, zayıflatıcı ajanlar (Xenical) bunlar arasında sayılabilir. Klinik uygulamalarda yağlı balıklar (somon, sardunya) yumurta sarısı dışında doğal yiyeceklerden VD’den zengin olanlar azdır (180-182).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda genel sağlık ve iyilik hali için serum 25(OH)D düzeyinin 30 ng/ml olması gerektiği belirtilmektedir. Bu nedenle serum 25(OH)D düzeyini 30 ng/ml’ye yükseltmek için çocuklarda ve erişkinlerde günde 800-1000 IU vitamin D alımı önerilmektedir (182). 8 hafta boyunca 50.000 IU D2 haftada bir alınması, sonrasında her 2-4 haftada bir 50.000 IU D2 alınması tedaviyi oluşturmaktadır (183). KBY olan hastalarda ise 25(OH)D yıllık ölçülmeli ve düzeyi 30 ng/ml üstünde sürdürülmelidir. KBY 4. ve 5. düzeyde olanlar, GFR 30 ml/dk’dan az olan, diyalize giren kişilerde yeterli düzeyde 1,25(OH)2D yapılamadığından PTH düzeylerini düşürüp renal kemik hastalığı riskini azaltmak için 1,25(OH)2D ve beraberinde kalsiyum tedavisi verilmelidir (184).

VD toksisitesi olması için serum 25(OH)D düzeylerinin 150 ng/mL veya üstündeki değerlere ulaşması ve bunun da 10,000 IU’dan daha yüksek değerlerin günlük verilmesi ile oluşabildiği anlaşılmıştır (129).

Türkiye’de D Vitamini Durumu

Türkiye’de beslenme, kapalı giyim tarzı, güneş ışınlarından yeterince faydalanamama gibi nedenlerden dolayı D vitamini yetersizliği ve eksikliği söz konusudur.

Bu yetersizlik ve eksiklik, bölge ve illere göre farklılık göstermektedir. 2004 Kasım ve 2005 Mart aylarında İstanbul'da 54 kadın hastada yapılan çalışmada; giyim tarzına göre ikiye gruba ayrılan kadınlarda kapalı kadınların D vitamini düzeyi 4,8 nmol/L(1.9ng/ml), açık giyinen kadınların ise 16,8nmol/L(6,7ng/ml)'dur (185). Isparta'da yapılan çalışmada kadınların % 44,1'nin serum 25(OH) D düzeyi 20ng/ml (49.9nmol/L)'nin altında, % 55,9'nun ise 20ng/ml (49,9nmol/L)'nin üzerinde bulunmuştur (186). İzmir'de yapılan çalışmada ise katılımcıların yaklaşık %54,6'sında D vitamini yetersizliği ve eksikliği bulunmuştur (187).

HASTALAR VE YÖNTEM

Mersin Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine Ocak 2013-Mayıs 2015 tarihleri arası başvuran meme kanseri tanısı almış olan kadın hastalardan vitamin D düzeyi için biyokimya laboratuvarına kan örneği gönderilmiş olanlar çalışmaya dahil edildi. Bu kişiler hasta grubunu oluşturdu. 1) İkincil bir malignitesi olmaması, 2) Kadın olması, 3) 18 yaş üstü olması çalışmaya alım kriteri olarak belirlenirken; kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, malabsorbsiyon sendromu (çölyak, crohn vb.) tanısı almış olması, gastrik by-pass cerrahisi geçirmiş olması ve antiepileptik tedavi almış olması dışlanma kriterleri olarak belirlendi.

Aynı tarihler içinde Mersin Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi dahiliye polikliniklerine başvuran kadın hastalardan vitamin D düzeyi için biyokimya laboratuvarına kan örneği gönderilmiş olanlar kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. 1) Herhangi bir kanser tanısı olmaması, 2) Kadın olması, 3) 18 yaş üstü olması çalışmaya alım kriteri olarak belirlenirken; kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, malabsorbsiyon sendromu (çölyak, crohn vb.) tanısı almış olması, gastrikby-pass cerrahisi geçirmiş olması ve antiepileptik tedavi almış olması dışlanma kriterleri olarak belirlendi.

Mersin Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 28.05.2015 tarih ve 2015/152 sayılı kararla etik kurul onayı alındı.

Bu çalışma; tek merkezli, retrospektif ve kesitsel bir çalışmaydı. Çalışma verileri retrospektif olarak dosya ve sistem kayıtlarından toplandı. Mersin Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı polikliniğine Ocak 2013 ile Mayıs 2015 tarihleri arasında başvuran ve dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerini karşılayan 137 hasta 140 kontrol grubu çalışmaya alındı. Meme kanseri evrelemesinde American Joint Comitee on Cancer Staging 2010 kullanıldı.

Çalışmaya dahil edilen her iki grupta D vitamin takviyesi almamıştı. Hasta grubunun yaş, bifosfonat kullanımı, vücut kitle indeksi, meme kanserinin evresi, menopoz durumu, cerrahi öyküsü, radyoterapi öyküsü, kemoterapi öyküsü ,en son kemoterapi tarihi, tanı tarihi, metastaz durumu, tüm metastaz yerleri, metastaz tarihi, son kontrol tarihi ve hastaların son durumu poliklinik dosya kayıtlarından; tümörün histolojik tipi, hormon reseptör ve HER-2 durumu lenfovasküler invazyon durumu, perinöral invazyon durumu, greyd (Scharf-Bloom-Richardson gradına göre) patoloji raporlarından belirlendi. İmmünohistokimya (İHK) boyama yöntemi ile 3+ ya da FISH yöntemiyle HER 2

amplifikasyonu tespit edilen tümörler HER 2 pozitif olarak kabul edildi. ER ve PR'nin nükleer boyanma ile %10'dan fazla boyanması pozitif kabul edildi. Hastaların hastalısız ve genel sağkalımları dosya kayıtlarından belirlendi. Tüm hasta grubunda belirtilen prognostik faktörlerin belirlenebildiği ölçüde dağılımları incelendi. Çalışma, Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. 12 saat açlık sonrası alınan periferal venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere konularak Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarına gönderildi. Referans yöntem olan Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografi (HPLC-High Performance LiquidChromatography) (Agilent 1100, Germany) yöntemi ile vitamin D kitleri kullanılarak (Chromsystem, Germany) ölçülmüş olan vitamin D sonuçları değerlendirmeye alındı. Bu yöntemde UV absorpsiyon yolu ile ölçüm yapıldı.

İstatistiksel Yöntem

Tümörün ilk patolojik tanısı ile lokal nüksün, diğer memede invazif kanserin veya uzak metastazın tespit edildiği tarihe kadar geçen zaman progresyonsuz sağkalım, ilk tanı ile ölüm tarihine kadar geçen süre genel toplam sağkalım süresi olarak hesaplandı. Takip süresi ilk tanı tarihi ile son kontrol veya ölüm tarihi arasındaki süreler dikkate alınarak belirlendi.

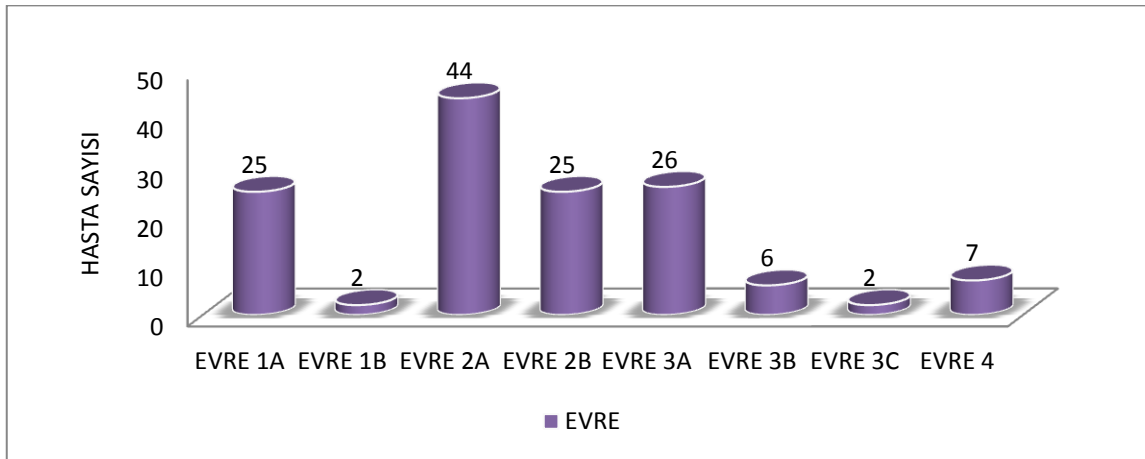
Vitamin D düzeyi ve diğer değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson/spearman korelasyon analizleri ile incelendi. Çok değişkenli analizde yaş, evre, metastaz durumu, vitamin D düzeyi ve vitamin D eksikliğinin sağkalım öngörmedeki etkileri Cox regresyon analizi geriye doğru (backward wald) seçim yöntemiyle incelendi.

Sağkalım analizleri Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. Ayrı bir log-rank analizi kullanılarak vitamin D eksikliğinin sağkalım üzerinde etkisi hesaplandı. Analizler SPSS v.11.5 ve MedCalc v.11.5.0 programında yapılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

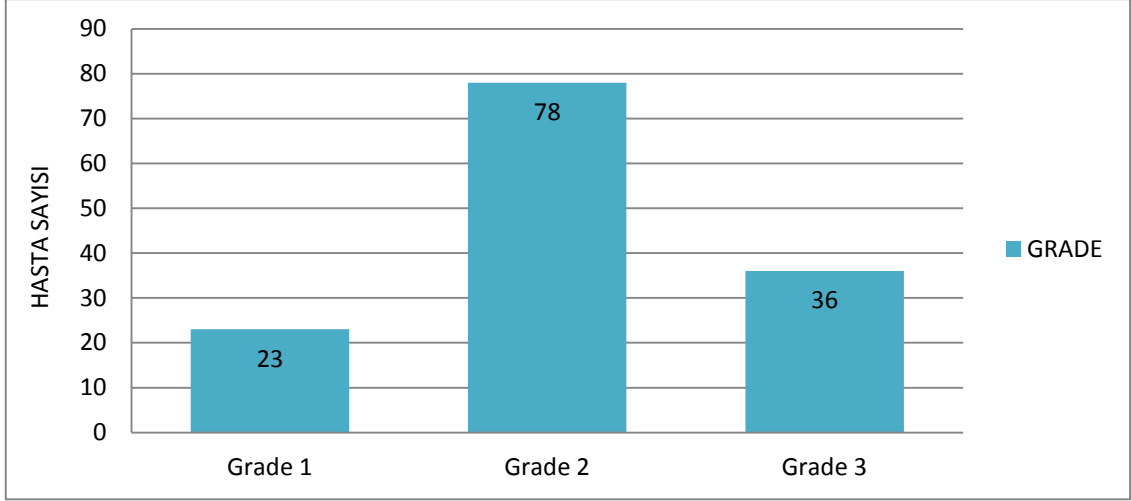
BULGULAR

Çalışmaya 137 meme kanserli hasta ve 140 kontrol grubu olmak üzere toplamda 277 kişi katıldı.

Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması $55,64 \pm 11,8$ yaş aralığı 26-88 idi. Hastalardan tanı esnasında 7'si (%5,1) evre 4'tü (Grafik 4). Hastalar greydlerine göre sınıflandırıldığında 23 kişi (%16,8) greyd 1, 78 kişi (%56,9) greyd 2, 36 kişide (% 26,3) greyd 3 olarak tespit edildi. Greydlerine göre hastaların dağılımı Grafik 5'de görülmektedir. Patoloji raporları değerlendirildiğinde 62 hastada (%45,3) lenfovasküler invazyon saptanırken, 75 hastada (%54,7) lenfovasküler invazyon yoktu. Hastalardan 97'sinde (%70,8) PNI yokken, 40'ında (%29,2) PNI vardı. Hastaların 29'unda (%21,2) tanı anında ya da takipte metastazı varken 108 inde (%78,8) metastaz saptanmadı. Bunlardan 7'sinde (%5,1) ilk tanı anında metastaz vardı. En sık görülen metastaz 17 (%12,4) kişide görülen kemik metastazı idi. Bunlardan 5'i tanı anında metastazı olan hastalardı.

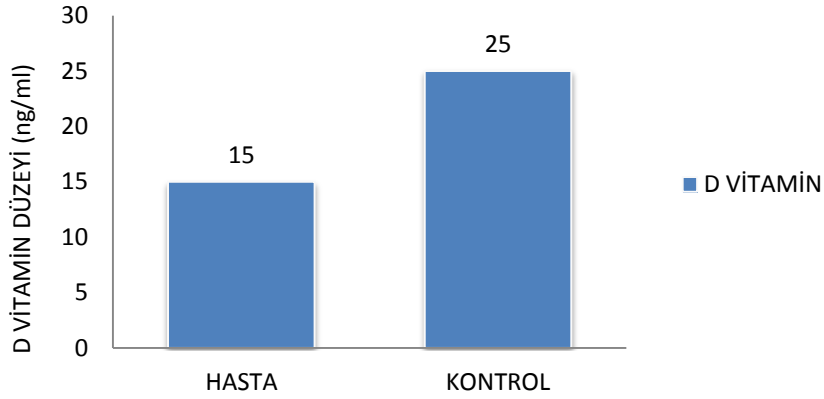


Grafik 4: Evrelere göre hasta sayıları



Grafik 5: Hastaların greydlere göre dağılımı

Hasta ve kontrol grupları arasında D vitamini düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. ($p < 0,001$) Hasta bireylerde D vitamini düzeyi anlamlı derecede daha düşük bulundu. Çalışmaya alınan hasta grubunda D vitamini düzeyinin medyan değeri 15ng/ml (5-43 ng/ml) idi. Kontrol grubunda ortalama D vitamini düzeyi 25 ng/ml (7- 61ng/ml) idi (Grafik 6).



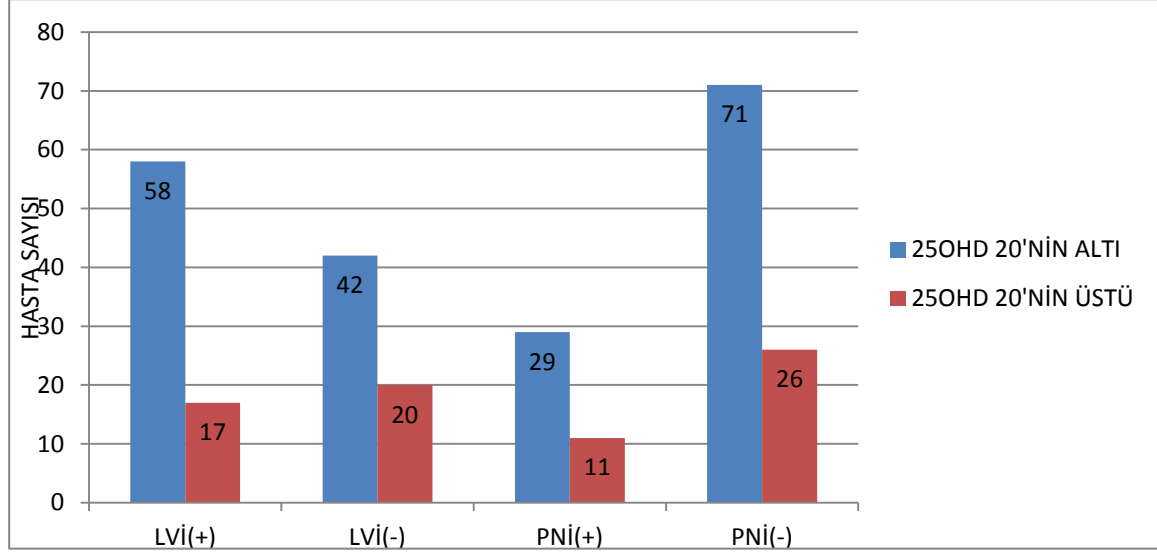
Grafik 6:Hasta ve kontrol grubunun D vitamini düzeyleri

Vitamin D düzeyi ile yaş arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r=0.216$, $p=0.011$).

Hastalık evresi vitamin D düzeyi ile negatif korele idi ($r=-0.232$, $p=0.006$).

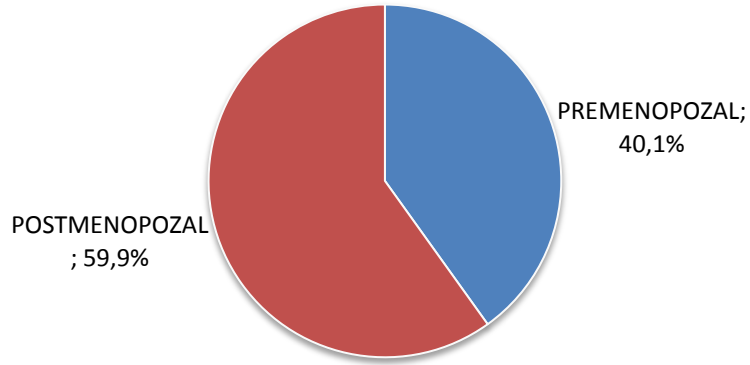
LVİ(+) olanların 58'inin (%77,3) D vitamini 20ng/ml'nin altında idi. LNİ(-) olanlarda ise bu sayı 42 (%67,7) idi. D vitamini 20 ng/ml'nin altında olan hasta sayısı ise PNİ (+)'lerde 29 (%72,5), PNİ (-)'lerde 71 (%73,2)'di (grafik 7). D vitamini düzeyi ile LVİ ve PNİ arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

D vitamini düzeyleri bakımından greydler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. Tümör greydi vitamin D düzeyi ile negatif korele idi ($r=-0.225$, $p=0.008$); D vitamini 20 ng/ml'nin altında olan hasta sayıları greyd 1, greyd 2 ve greyd 3'te sırasıyla; 16, 56, 28'dir.



Grafik 7: D vitamin eksikliği olan hastaların LVİ ve PNI durumu

Tanı anında 82 hastanın (%59,9) postmenopozal, 55 hastanın (%40,1) premenopozal olduğu görülmüştür (grafik 8). D vitamini düzeyi bakımından menopoz grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,082$). Postmenopozal hastalarda 58 (%70,7) kişinin D vitamini 20 ng/ml'nin altında iken premenopozallerde 42 (%76,4) hasta idi.

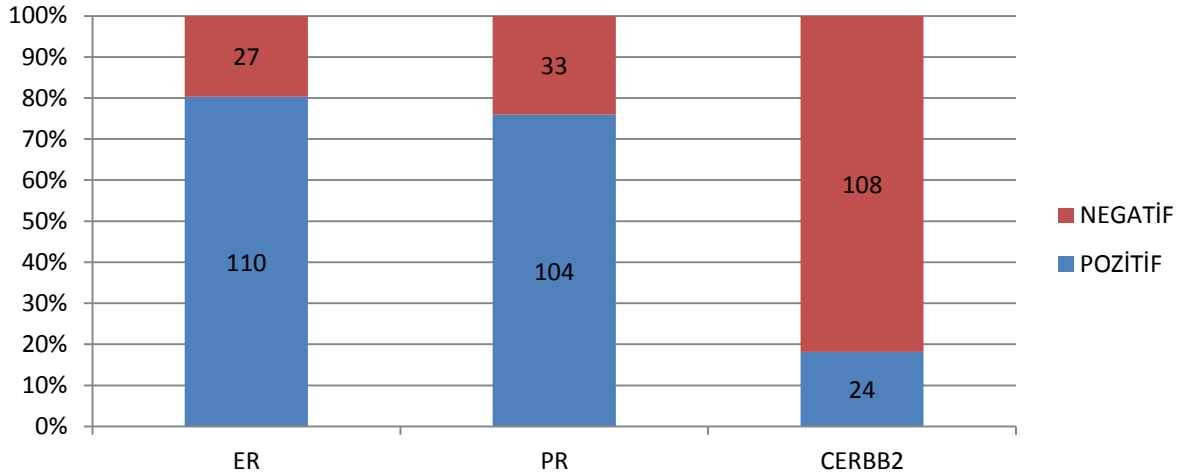


Grafik 8: Hastaların menopoz durumlarına göre dağılımı

Bifosfonat kullanımı açısından değerlendirildiğinde hastaların 24'ü (%17,5) bifosfonat kullanıyordu. Bifosfonat alanların %79,2'sinde D vitamini eksikliği saptanırken almayanlarda bu oran % 71,7 idi. Bifosfonat alnlarda D vitamini eksikliği fazla gibi görünsede bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,836).

Kilo/boy² alınarak kg/m² şeklinde hesaplanan vücut kitle indeksi hastalarda ortalama 27,99±4,71 idi. Vitamin D ile VKİ arasındaki negatif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi (r=-0.107, p=0.213).

Hastaların 27'sinin (%19,8) ER'si negatif, 110'unun (%80,2) ER pozitif idi. Hastaların 33'ünün (% 24) PR'si negatifti. PR pozitif olan 104 (%76) hasta vardı. Hastaların 108 inin (%78,8) CERBB2'si negatifti bunların ortalama CERBB2 pozitif olan 24 hastanın (%21,2). Triple negatif olan hastaların sayısı 14 idi ve ER, PR, CERBB2 grupları arasında D vitamin düzeyleri açısından ve sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Grafik 9'da hastaların dağılımı görülmektedir.



Grafik 9 : Hastaların hormon reseptörü ve CERBB2 dağılımları

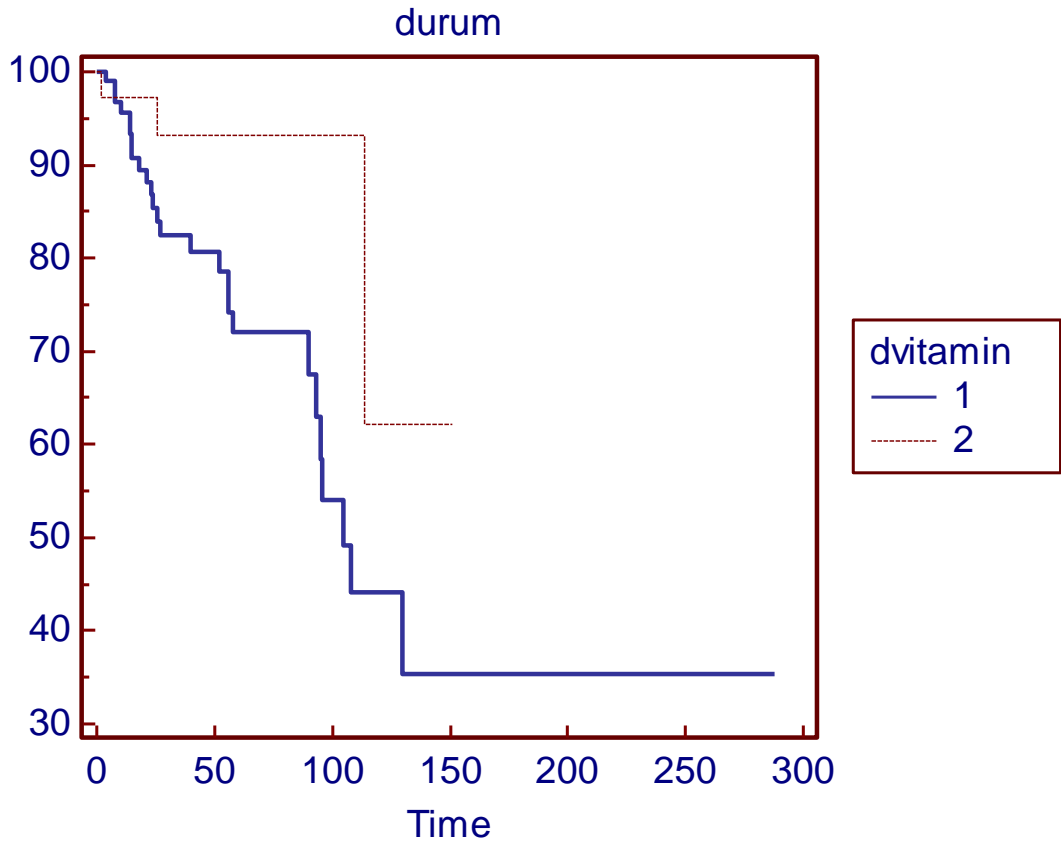
Tablo 7'de hastaların genel özellikleri görülmektedir.

	Özellikler	N	(%)
Yaş	Median	55	
Menopoz	Premenopozal	55	(%40,1)
	Postmenopozal	82	(%59,9)
Aksiller lenf nodu Tutulumu	1-4	32	(%23,3)
	4-9	11	(%8)
	>9	7	(%5,1)
Reseptör	Er(-)	27	(%19,8)
	Er(+)	110	(%80,2)
	Pr(-)	33	(%24)
	Pr(+)	104	(%76)
	Cerbb2(-)	108	(%78,8)
	Cerbb2(+)	24	(%21,2)
Greyd	Greyd 1	23	(%16,8)
	Greyd 2	78	(%56,9)
	Greyd 3	36	(%26,3)
Lvi	Lvi(-)	62	(%45,3)
	Lvi(+)	75	(%54,7)
Pni	Pni(-)	97	(%70,8)
	Pni(+)	40	(%29,2)
Cerrahi	Cerrahi(-)	5	(%3,6)
	Cerrahi(+)	132	(%96,4)
Rt	Rt(-)	68	(%49,6)
	Rt(+)	69	(%50,4)
Kt	Kt(-)	16	(%11,7)
	Kt(+)	121	(%88,3)
Lokalizasyon	Lokalizasyon sağ	57	(%41,6)
	Lokalizasyon sol	78	(%56,9)
	Bilateral	2	(%1,5)
Bifosfonat	Bifosfonat(-)	113	(%82,5)
	Bifosfonat(+)	24	(%17,5)
Komorbit	Komorbit(-)	99	(%72,3)
	Komorbit(+)	38	(%27,7)
Metastaz	Metastaz(-)	108	(%78,8)
	Metastaz(+)	29	(%21,2)
	Kemik met.	17	(%12,4)
	Karaciğer met.	8	(%5,8)
	Akciğer met.	6	(%4,3)
	Lokal nüks	5	(%3,6)
	Diğer meme	3	(%2,1)
	Beyin met.	1	(%0,7)
	Surrenal met.	1	(%0,7)
Leptomeninks met.	1	(%0,7)	

Tablo 7: Hastaların özellikleri

D vitamin düzeyine göre hastalar iki gruba ayrıldı. D vitamini 20ng/ml'nin altında olanlar D vitamin eksikliği olarak kabul edildi ve grup 1'i oluşturdu; 20 ng/ml'nin üstündeki hastalar yani normal olanlar grup 2 olarak sınıflandırıldı. Hastaların %73'ünün D vitamin düzeyi 20 ng/ml'nin altında saptanırken, %27'sinin D vitamin düzeyi 20 ng/ml'nin üzerinde idi. Kontrol grubun %35'inde D vitamini eksikliği vardı.

Median PFS vitamin D eksikliği olan grupta 108 (%95CI:74-141) ay iken D vitamin 20 ve üzeri olan grupta henüz ulaşılammıştı. İki grup arasında anlamlı PFS farkı saptandı (log rank p=0.038). Hastalık evresine göre düzeltme yapıldığında vitamin D eksikliğinin PFS üzerine olumsuz etkisi istatistiksel olarak anlamlılığını koruyordu (log rank p=0.002) (Grafik 10)



Grafik 10: Kaplan-Meier sağkalım eğrisi

TARTIŞMA

Çalışmamızda; meme kanserli hastalar ile kontrol grubunu D vitamini düzeyleri bakımından karşılaştırdık. Meme kanserli hastalarda D vitamini düzeyinin prognoza etkisini değerlendirdik. Hasta ve kontrol grupları arasında D vitamin düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p < 0,001$). Meme kanserli hastalardan D vitamini düşük seviyede olanlarda normal olanlara göre PFS daha uzundu. Hastalık evresinden bağımsız olarak vitamin D eksikliğinin PFS üzerine olumsuz etkisi mevcuttu. Tümör greydi ve evre ile D vitamin düzeyi arasında ters bir ilişki vardı.

Çalışmamızda meme kanserli grupta D vitamini düzeyi kontrol gruba göre daha düşük bulunmuştur. Benzer şekilde Rossi ve ark.'nın İtalya'da 2569 meme kanserli hastada yaptıkları çalışmada, grupların serum 25(OH)D düzeyleri karşılaştırıldığında; 25(OH)D düzeylerinin hastalarda kontrol gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptandığı görüldü (175). Yine Yao ve ark.'nın yaptığı çalışmada meme kanserli hastalarda D vitamini düzeyi kontrol grubuna göre daha düşüktü (22,8 vs 26,2 ng/mL, $p,0.001$) (189). Çalışmamızda hastaların %73'ünde D vitamin eksikliği vardı. D vitamin düzeyi normal olan hasta sayısı 7 (%5,1) idi. Kozmopolitan bir şehir olan İstanbul, 41° N 29° E'de lokalizedir. Güneşli bir iklime sahip olmasına rağmen İstanbul'da yapılan bir çalışmada 25(OH)D düzeyi eksik ya da yetersizliği meme kanserli kadınlarda 70% oranında bulunmuştur (176). Aynı şekilde güneş ışınlarının düşümü açısından daha iyi bir enlem boylama sahip olan Mersin'de (34°E ve 36°N) yaptığımız çalışmada hastaların daha iyi bir D vitamini düzeyine sahip olması beklenirken D vitamini eksikliği yüksek oranda bulundu. 2004 Kasım ve 2005 Mart aylarında İstanbul'da 54 kadın hastada yapılan çalışmada; giyim tarzına göre ikiye gruba ayrılan kadınlarda kapalı kadınların D vitamini düzeyi 4,8 nmol/L(1.9ng/ml), açık giyinen kadınların ise 16,8 nmol/L(6,7ng/ml) olarak saptandı (185). İran'da yapılan çalışmada meme kanserli kişilerde serum 25 (OH) D düzeyi hastaların sadece % 14,3'ünde normaldi. Ortalama 25(OH)D düzeyi 15,7±17,8 (4-122) idi (190). The National Health and Nutrition Examination Survey (2005-2006) verilere göre 4495 kişide yapılmış bir çalışmada, ortalama serum 25(OH) D düzeyi kadınlarda 49,5 nmol/L(19,8ng/ml) olarak bulunmuştur (191). Koyu renkli ten rengine sahip kişilerde, melanin pigmentinin epidermiste yer alışı, UVB ışınlarının melanin tarafından absorbe edilmesine neden olur. Bunun sonucunda beyaz renk derili kişilere kıyasla yetersiz D vitamini üretilir. Derinin renk derecesine göre 10-50 kat daha fazla güneş ışığına maruz kalma gerekli olabilir (116,117). Zenciler ve araplar gibi koyu renk

cilde sahip, melanin pigmentasyonu fazla olan insanlarda güneş koruyucu faktör 15 (SPF) ile benzer olarak cildin D vitamini sentezleme yeteneğinde % 99 azalma olduğu tespit edilmiştir. 37° üzeri enlemde, dünyaya ulaşan UVB fotonları sayısında belirgin düşme vardır. 37° altında ve ekvatora yakın bölgelerde yıl boyunca ciltte daha fazla vitamin D sentezi vardır. Kapalı giyim tarzı UVB ışınlarının cilde ulaşmasını engelleyerek ciltteki vitamin D sentezini azaltır (118,119). Çalışmamızda D vitamini eksikliğinin fazla olmasının başlıca nedenleri; ülkemizdeki hastaların Müslüman olması ve buna paralel kapalı giyim tarzına sahip olmaları, güneş maruziyetinin ekvatora yakın yerlerde daha uzun, kuzey ülkelerde daha kısa süre olması, ve ülkemizde farklı etnik kökenlerden insanların yaşaması ve de kadınların güneş koruyucu kullanması olabilir. Ayrıca çalışmamızda hastaların %83 ünün KT alması bu hastalarda bulantı, kusma, iştahta azalma ve ağızdan beslenmenin kötü olması da hastaların diyetle D vitamini alımını kısıtlayabilir. Çalışmamıza benzer şekilde Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada da meme kanserli Amerikan hastaların %75,6'sında D vitamini seviyesinin düşük olduğu bildirilmiştir (188). Lübnan da yapılan çalışmada ise Müslüman ve Hristiyan kadınlarda yetersiz D vitamin takviyesinin ve kolları kapalı kıyafet giyinmenin D vitamini eksikliğinde bağımsız faktörler olduğu saptanmıştır (198). Aynı şekilde Orta-Doğu gibi güneşli bir iklime sahip bölgede D vitamininin düşük seviyelerinin muhafazakâr giyinme tarzı ile bağlantısı olabilir (136). KT alımı ile D vitamini düzeyi arasında çalışmamızda anlamlı ilişki olmasa da kt alan hasta oranımız yüksektir. Goodwin ve ark. ise adjuvan KT alan hastalarda D vitamini düzeylerinin almayanlara göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir (193) Çalışmamıza benzer şekilde başka bir çalışmada ise ilişki bulunmamıştır.(176)

Çalışmamızın en dikkat çekici sonuçlarından birisi her iki grup arasında anlamlı PFS farkı saptanmasıdır (log rank p=0.038). Median PFS vitamin D eksikliği olan grupta 108 ay (%95CI:74-141) ay iken D vitamin 20 ve üzeri olan grupta henüz ulaşamamıştı. Hastalık evresine göre düzeltme yapıldığında vitamin D eksikliğinin PFS üzerine olumsuz etkisi istatistiksel olarak anlamlılığını koruyordu (log rank p=0.002). Çalışmamızla benzer şekilde 2009'da, Goodwin ve ark. düşük D vitamini düzeyi olan meme kanserli hastaların (<20 ng/ml) uzun vadeli hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım için kötü sonuçlara sahip olduğunu bildirdi (193). Adriana ve ark. ise düşük serum vitamin D düzeyinin düşük genel sağkalım ile ilişkili olduğunu fakat sonuçların istatistiksel olarak anlamlı çıkmadığını ve sonuçların dikkatle yorumlanması gerektiğini önerdiler (194). Hatse ve ark.'nın çalışmasında ise tanıda yüksek serum 25(OH)D (>30 ng/mL) düzeyleri yüksek genel

sağkalım ($p=0.0101$) ve disease-specific survival (DSS), ($p=0.0192$) ile anlamlı olarak korele idi. Ayrıca 3 yıllık takipten sonra disease-free interval (DFI) ile olan ılımlı ilişkisi tespit edildi. Freedman ve ark.'nın yaptığı prospektif çalışmada tanıdaki düşük D vitamini düzeylerinin metastaz gelişimi, kötü progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım ile yaş, VKİ insülin düzeyi, tümör boyutu, greyd ve ER'den bağımsız, anlamlı şekilde korele olduğunu tespit etti (197).

Çalışmamızda hastalık evresi vitamin D düzeyi ile negatif korele idi ($r=-0.232$, $p=0.006$). Yao ve ark.'nın çalışmasında 25(OH)D düzeyi ile tümör evresi arasında ters bir ilişki vardı. Evre arttıkça D vitamini düzeyi düşük bulundu ($26,5\pm1,0$, $23,2\pm0,5$, $21,3\pm0,7$ ve $21,9\pm2,0$ ng/mL; sırasıyla evre 0 [CIS], evre I, evre II/IIIA ve evre IIIB/IIIC/IV ve $p=0.001$) (189). Palmieri ve ark.'nın 2006'daki çalışması ve Khan ve ark.'nın 2010'daki çalışmasında da evre ile D vitamini arasında ters bir ilişki vardı (195,196).

Çalışmamızda tumor greydi vitamin D düzeyi ile negative korele idi (greyd için $r=-0.225$, $p=0.008$;). Goodwin PJ ve ark.'nın yaptığı çalışmada düşük D vitamini düzeyi ile yüksek histolojik greyd arasında anlamlı bir ilişki saptanırken, bazı çalışmalarda D vitamini düzeyi ile greyd arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (190,192,193). Yine Yao ve ark.'nın çalışmasında sadece premenopozal hastalarda yüksek tümör greydi yüksek olanların daha düşük D vitamini düzeyi vardı. Post menopozal hastalarda ise istatistiksel fark bulunamadı (189).

Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması $55,64\pm11,8$ yaş aralığı 26-88 idi. Vitamin D düzeyi ile yaş arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r=0.216$, $p=0.011$). Hatse ve ark.'nın (192), yaptığı çalışmada yaş ile D vitamini düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanırken, Kermanı ve ark.'nın ve Neuhausser ve ark.'nın çalışmasında anlamlı ilişki saptanmadı (190,188).

Yao ve ark.'nın çalışmasında bmi 30 kg/m²'nin üstünde olanların D vitamini $21,6$ iken 25 'in altında olanların $30,7$ idi ($p<0.001$). Yine benzer şekilde diğer çalışmalarda da istatistiksel olarak fark vardı (192,176,189). Çalışmamızdaki hastaların VKİ'si $27,99\pm4,71$ idi. Vitamin D ile VKİ arasındaki negatif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi ($r=-0.107$, $p=0.213$). Bizim çalışmamızda da hasta grubunun VKİ'si 25 'in üzerinde idi. Yağ dokuya bağlı VKİ artması fiziksel aktiviteyi azaltıp D vitamini eksik olabilir ayrıca obezite diğer bir risk faktörü olan sedanter hayat tarzından bağımsız, özellikle postmenopozal dönemde D vitamini düşüklüğünde etkili olan bir risk faktörüdür. Hastalarımızın D vitamini

değerlerinin düşük olmasının nedenlerinden biri artmış vücut kitle indeksleri olabilir (29-30)

Bizim çalışmada metastaz olan hastalar Metastaz olmayanlarla karşılaştırıldığında D vitamin düzeyi açısından anlamlı fark yoktur ($p=0.096$). Kermani ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada İran'da median 25 (OH) vitamin D düzeyi anlamlı olarak metastazı olanlarda olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (27,7 vs. 12,0ng/ml; $p=0.03$) ve bu durumun literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olmadığı sonucuna varılmıştır (190). Kermani ve ark.'nın çalışmasında 25(OH)D düzeyi ile yaş, greyd, evre, hormon reseptör ve CERBB2 durumu ilişkili bulunmamıştır ($p=0.91$, $\rho=0.01$, $p=0.74$, $p=0.80$) (190). Başka bir çalışmada düşük 25(OH)D serum düzeyleri tanı anındaki tümör boyutu ile anlamlı olarak ilişkili iken lenf nodu invazyonu resertör durumu ya da greyd ile ilişkili bulunmamıştır ($p=0.0063$) (192). Goodwin ve ark.'nın 2009'da yaptığı çalışmada ise evre, ER durumu ve lenf nodu tutulumu ile D vitamini düzeyi arasında ilişki bulunmamıştır (193). Bizim çalışmada da D vitamini düzeyi ile pfs,evre greyd, yaş, hariç diğer parametreler arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,005$).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda yapılan çalışmamızın amacı, meme kanserli hastalarda D vitamini düzeylerinin prognozla olan ilişkisini saptamaktır. Çalışmamız ile şu sonuçlara ulaştık;

- 25(OH)D eksikliği meme kanserli kadınlarda yüksek prevalansda görülmektedir.
- D vitamini düzeyi meme kanserli hastalarda malignitesi olmayan kişilere göre daha düşüktür.
- Meme kanserli hastalardan D vitamini düşük seviyede olanlarda normal olanlara göre PFS daha uzundur. Hastalık evresinden bağımsız olarak vitamin D eksikliğinin PFS üzerine olumsuz etkisi mevcuttur.
- Tümör greydi arttıkça D vitamin düzeyi karşıt olarak daha düşük bulunmaktadır.
- Evre arttıkça D vitamin seviyesi daha düşük saptanmaktadır.
- Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı hasta sayısının az olması idi.
- 25(OH)D eksikliğinin meme kanserli kadınlarda yüksek prevalansta görülmesinden ötürü vitamin D düzeyi meme kanserli hastalarda rutin olarak bakılabilir ve hastalara prognozu daha iyi olması için D vitamin takviyesi önerilebilir. D vitamini takviyesi meme kanseri hastaları için yararlı, maliyet-etkin bir tedavi olabilir.
- Bu durum ülkemizde yeni geniş popülasyonda yapılmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.
2. Michael HT. Breast Cancer: A Guide To Detection and Multidisciplinary Therapy *Can J Surg.* 2002 Dec; 45(6): 465–466.
3. <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/turkiye-kanser-istatistikleri-rapor.html> ulasım tarihi 05.05.2015
4. Garcia M, Jemal A, Ward EM, Center MM, Hao Y, Siegel RL, et al. *Global Cancer Facts & Figures 2007.* Atlanta, GA: American Cancer Society, 2007.
5. Iwasaki M, Tsugane S. Risk factors for breast cancer: epidemiological evidence from Japanese studies. *Cancer Sci* 2011; 102(9): 1607-14
6. Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, Mckenna WG *Cancer of the Breast 4th Edition.* Abeloff's Clinical Oncology Churchill Livingstone Elsevier U.S.A. 2008;Chapter 95:1875-1943
7. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *Cancer J Clin* 2011; 61(4): 212-36
8. Ahmedin J, Ram CT, Taylor M, et al. Cancer Statistics. *Cancer J Clin* 54: 8-29, 2004.
9. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001; (37 supp 8):4- 66.
10. Ries L, Eisner M, Kosary CL, et al. *SEER cancer statistics review, 1975–2001.* Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2004.
11. Kuhl H. Breast cancer risk in the WHI study: the problem of obesity. *Maturitas* 2005; 51(1): 83-97.
12. Pike MC, Pearce CL, Wu AH. Prevention of cancers of the breast, endometrium and ovary. *Oncogene* 2004; 23(38): 6379-91
13. Box BA, Russel CA. Breast Cancer. In: Casciato DA (Ed.). *Manual of clinical oncology.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004. p233-53.
14. Kotsopoulos J, Lubinski J, Salmena L, et al. Breastfeeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res.* 2012 Mar 9;14(2):R42.

15. Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, et al. Breastfeeding and breast cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 Feb;42(2):124-30).
16. Vatten LJ, Kvinnsland S. Pregnancy-related factors and risk of breast cancer in a prospective study of 29,981 Norwegian women. *Eur J Cancer*. 1992; 28A(6-7): 1148- 53.
17. Albrektsen G, Heuch I, Tretli S, Kvale G. Breast cancer incidence before age 55 in relation to parity and age at first and last births: a prospective study of one million Norwegian women. *Epidemiology*. 1994; 5(6): 604-11.
18. Key TA, Pike MC: The role of estrogen and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer *Eur J Cancer Clin Oncol*.1988; 24: 29-35
19. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: 1996; 347(9017): 1713-27.
20. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: 1997; 350 (9084): 1047-59.
21. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3): 321-33.
22. Schnitt SJ. Benign breast disease and breast cancer risk: morphology and beyond. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(6): 836- 41
23. Kolar J, Bek V. Vrabeck R :Hypoplasia of the growing breast after contact – Xraytherapy for cutaneous angiomas. *Arch Dermatol* 1967 ; 96 : 427 - 429.
24. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT : Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *JNCI* 1993; 85 ; 25 -29
25. Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R et al: Physical exercise activity reduces the risk of breast cancer in young women. *JNCI* 1994; 86 : 1403 - 1407.
26. Garber J. Risk Factors. in: Silva EO, Zumda S (Eds.). *Breast cancer*. 3rd ed. Oxford:Elsevier Saunders; 2005. p26-53.
27. Pharoah PD, Day NE, Duffy S Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997; 71 (5): 800- 9.

28. Garber JE, Henderson IG, Love SM, et al. The Breast Comprehensive management of benign and malignant disease W B Saunders Company Philadelphia.1991; 152-63
29. Demark-Wahnefried W, Campbell KL, Hayes SC. Weight management and its role in breast cancer rehabilitation. *Cancer*. 2012 Apr 15;118(8 Suppl):2277-87.
30. Thomson CA. Diet and breast cancer: understanding risks and benefits. *Nutr Clin Pract*. 2012 Oct;27(5):636-50.
31. Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, La Vecchia C. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: Update 2012. *Alcohol Alcohol*. 2012 May-Jun;47(3):204-12.
32. Sezer H, Yilmaz M, Gurler H, Koyuncu A. Breast cancer risk factors in Turkey: a hospital-based case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(9):2317-22.
33. Dimillo J, Samson A, Theriault A, et al. Living with the BRCA genetic mutation: An uncertain conclusion to an unending process. *Psychol Health Med*. 2012 Jun 6.
34. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eiclen D et al : A strong candidate for the breast and ovarian cancersusceptibility gene BRCA-I. *Science* 1994; 266 : 66 -71.
35. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J et al : Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA-2 to chromosome 13q. *Science* 1994 265: 2088-2090.
36. Korzeniowsky S. Reproductive history and prognosis in patients with operable breast cancer. *Cancer*1994; 74: 1591-94.
37. MacMahon B, Trichopoulos D, Brown J et al : Age at menarche, probability of ovulation and breastcancer. *Int J Cancer* 1982;29 :13 -20.
38. Brinton LA, Hoover R. Fraumeni JF: Reproductive factors in the aetiology of breast cancer. *Br JCancer*1983; 47 : 757– 762.
39. Azzopardi JG, Chepick OF, Hastmann WH, et al: The World Health Organization histological ytping of breast tumors. Second edition. *Am J Clin Pathol* 1982;78: 806-16
40. Di Saverio S, Catena F, Santini D, Ansaloni L, et al. DCIS of the breast applying USC/Van Nuys prognostic index: a retrospective review with long term follow up. *Breast Cancer Res Treat*. 2008; 109: 405-16

41. Meijnen P, Oldeburg HS, Peterse JL, et al. Clinical outcome after selective treatment of patients diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol*.2008;15: 235-43
42. Tuzlalı S, Cabioğlu N, Memenin in situ duktal karsinomlarında c-erbB-2 ve anjiogenez özellikleri. *Türk Patol Der* .1999; 15: 38-43
43. Rosai J: Ackerman's Surgical Pathology vol:2 eighth edition, St.Louis ,Mosby.1996
44. Tavassoli FA: Pathology of the Breast, second ed, Stamford, Connecticut, Appleton and Lange,1999; 12: 36-41
45. Barkley CR, Ligibel JA, Wong JS, Lipsitz S, Smith BL, Golshan M. Mucinous breast carcinoma: a large contemporary series. *Am J Surg*. 2008; 196(4): 549-51.
46. Evans A, Ellis I, Pinder S, Wilson R, Breast Calcification A Diagnostic Manual 2002
47. Çolak AT., Meme Kanserli Hastalarda Serum Leptin Düzeyleri ve Histopatolojik Parametrelerle İlişkisi, Uzmanlık Tezi, İstanbul, Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2004
48. O'Grady LF, Lindfords KK, et al: The Palpable Breast Mass in O'Grady L.F. et al. (eds). *Reast Disease Boston*, Little, Brown Co. 1995.
49. Beenken SW, et al: Breast cancer genetics, in Ellis N (ed): *Inherited Cancer Syndromes*. New York: Springer-Verlag, 2003, sf 112
50. İlvan S, Meme Karsinomu Patolojisi. Meme Kanseri Sempozyum Dizisi; İ.U. Cerrahpasa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri No: 54 Aralık 2006;65-71
51. Subramaniam DS, Isaacs C. Utilizing prognostic and predictive factors in breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2005;6:147-59
52. Michaelson JS, Silverstein M, Wyatt J, et al. Predicting the survival of patients with breast carcinoma using tumor size. *Cancer* 2002;95:713-23.
53. Crowe JP, Gordon NH, Shenk RR, Zollinger RM, Brumberg DJ, Shuck JM. Primary tumor size. Relevance to breast cancer survival. *Arch Surg*. 1992 Aug;127(8):910-5; discussion 5-6.
54. Meyer JS, Alvarez C, Milikowski C, et al. Breast carcinoma malignancy grading by Bloom-Richardson system vs proliferation index: reproducibility of grade and advantages of proliferation index. *Mod Pathol*. 2005 Aug;18(8):1067-78.

55. Bansal C, Singh US, Misra S, Sharma KL, Tiwari V, Srivastava AN. Comparative evaluation of the modified Scarff-Bloom-Richardson grading system on breast carcinoma aspirates and histopathology. *Cytojournal*. 2012;9:4.
56. Lingegowda JB, Mudde Gowda PH, Ramakantha CK, Chandrasekar HR. Cytohistological correlation of grading in breast carcinoma. *Diagn Cytopathol*. 2011 Apr;39(4):251-7.
57. He L, Long LR, Antani S, Thoma GR. Histology image analysis for carcinoma detection and grading. *Comput Methods Programs Biomed*. 2012 Sep;107(3):538-56.
58. Tavansol F. *Pathology of the breast*. 2nd Ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange, 1999; 52-3.
59. Lim E, Metzger-Filho O, Winer EP. The natural history of hormone receptor-positive breast cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2012 Aug;26(8):688-94, 96.
60. Molino A, Micciolo R, Turazza M, et al. Prognostic significance of estrogen receptors in 405 primary breast cancers: a comparison of immunohistochemical and biochemical methods. *Breast Cancer Res Treat*. 1997 Sep;45(3):241-9.
61. Kakarala M, Rozek L, Cote M, Liyanage S, Brenner DE. Breast cancer histology and receptor status characterization in Asian Indian and Pakistani women in the U.S.--a SEER analysis. *BMC Cancer* 2010;10:191.
62. Reed W, Hannisdal E, Boehler PJ et al. The prognostic value of p53 and c-erb B-2 immunostaining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors in 613 patients with a follow-up of 14–30 years. *Cancer* 2000; 88:804–813.
63. Chen ST, Lai HW, Tseng HS, Chen LS, Kuo SJ, Chen DR. Correlation of histologic grade with other clinicopathological parameters, intrinsic subtype, and patients' clinical outcome in Taiwanese women. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41(12):1327-35.
64. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 2008;26:3324–30.
65. Liukkonen S, Leidenius M, Saarto T, Sjöström-Mattson J. Breast cancer in very young women. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:1030-7.

66. Neuschatz AC, DiPetrillo T, Safaii H, Price LL, Schmidt-Ullrich RK, Wazer DE. Long-term follow-up of a prospective policy of margin-directed radiation dose escalation in breast-conserving therapy. *Cancer* 2003;97:30-9.
67. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res.* 2004;6:R149-56.
68. CJ Fisher, MK Egan, P Smith, K Wicks, RR Millis and IS Fentiman. Histopathology of breast cancer in relation to age. *British Journal of Cancer* 1997; 75, 593-596.
69. Badve S, Nakshatri H. Oestrogen-receptor-positive breast cancer: towards bridging histopathological and molecular classifications. *J Clin Pathol* 2009 ;62:6-12.
70. Fatima S, Faridi N, Gill S. Breast cancer: steroid receptors and other prognostic indicators. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005;15:230-3.
71. Tavassoli FA. Pathology and Genetics of the Breast and Female Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press; 2003. p. 9- 113.
72. Azambuja E, Cardoso F, Castro G, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007; 96:1504
73. Kwan ML, Haque R, Lee VS, Joanie Chung WL, Avila CC, Clancy HA, et al. Validation of AJCC TNM staging for breast tumors diagnosed before 2004 in cancer registries. *Cancer Causes Control.* 2012 Sep;23(9):1587-91.
74. Nickson C, Mason KE, English DR, Kavanagh AM. Mammographic Screening and Breast Cancer Mortality: A Case-Control Study and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012 Sep;21(9):1479-88.
75. Vidal B, Cozzi PA. Role of mamography in the diagnosis of breast diseases *Friuli Med.* 1970 May-Jun;25(3):173-204.
76. Coveney EC, Geraghty JG, O'Laoide R, Hourihane JB, O'Higgins NJ. Reasons underlying negative mammography in patients with palpable breast cancer. *Clin Radiol.* 1994 Feb;49(2):123-5.
77. American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System Atlas. Reston: American College of Radiology; 2003. s:70

78. Kopans DB. Sonography should not be used for breast cancer screening until its efficacy has been proven scientifically. *AJR Am J Roentgenol.* 2004 Feb;182(2):489-91.
79. Bruening W, Uhl S, Fontanarosa J, Reston J, Treadwell J, Schoelles K. Noninvasive Diagnostic Tests for Breast Abnormalities: Update of a 2006 Review. 2012 Feb.
80. Kanaev CV, Novikov SN, Semiglazov VF, Krivorot'ko PV, Zhukova LA, Krzhivitskii P. Early diagnosis of breast cancer with scintimammography and ultrasound. *Vopr Onkol.* 2011;57(5):622-6.
81. Liberman M, Sampalis F, Mulder DS, Sampalis JS. Breast cancer diagnosis by scintimammography: a meta-analysis and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2003 Jul;80(1):115-26.
82. Berghammer P, Sinzinger H. The efficacy of 99mTc-MIBI scintimammography in the evaluation of breast lesions and axillary involvement. *Hell J Nucl Med.* 2011 Jan-Apr;14(1):83; author reply -4.
83. Orel SG. MR imaging of the breast. *Radiol Clin North Am.* 2001; 9:273-88
84. Killoran JH, Gerbaudo VH, Mamede M, Ionascu D, Park SJ, Berbeco R. Motion artifacts occurring at the lung/diaphragm interface using 4D CT attenuation correction of 4D PET scans. *J Appl Clin Med Phys.* 2011;12(4):3502.
85. Azavedo E, Svane G, Auer G. Stereotaxic fine-needle biopsy in 2594 mammographically detected non-palpable lesions. *Lancet* 1989; 1033-1036
86. Ariga R, Bloom K, Reddy VB, et al. Fine-needle aspiration of clinically suspicious palpable breast masses with histopathologic correlation. *Am J Surg* 2002; 184:410-413
87. Heywang-Köbrunner SH, Dershaw DD, Schreer I. Diagnostic breast imaging mammography, sonography, magnetic resonance imaging and interventional procedures 2nd Ed. New York: Thieme; 2001 71-74
88. Brown HM, Wilkinson EJ, Masood S. Cytologic needle samplings of the breast: techniques and end results, *The Breast: Comprehensive management of benign and malignant disorders.* Ed. Bland KI, Copeland EM St. Louis 2004; 697-730
89. Pisano ED, Fajardo LL, Tsimikas J, et al. Rate of insufficient samples for fine-needle aspiration for nonpalpable breast lesions in a multicenter clinical trial: The Radiologic Diagnosis Oncology Group 5 Study. *Cancer* 1998; 82:678- 688

90. Mitnick JS, Vasquez MF, Feiner HD, et al. The clinical significance of cytologic atypia in stereotactic fine needle aspiration biopsies of mammogram detected breast lesions. *Radiology* 1996; 198:319-322
91. Esen G. Nonpalpabl Meme Lezyonlarında Uygulanan Girişimsel Tanı ve Tedavi Yöntemleri, Meme Kanseri. İÜ. Cerrahpaa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No: 54. 2006; s. 55 - 64
92. Liberman L. Percutaneous image-guided core breast biopsy. *Radiol Clin North Am* 2002; 40:483-500
93. Liberman L. Clinical management issues in percutaneous core breast biopsy. *Radiol Clin North Am* 2000; 38:791-807
94. Brenner RJ, Bassett LW, Fajardo LL, Dershaw DD, et al. Stereotactic core-needle breast biopsy: a multiinstitutional prospective trial. *Radiology* 2001; 218:866-872
95. Dershaw DD. Equipment, technique, quality assurance and accreditation for imagingguided breast biopsy procedures. *Radiol Clin North Am* 2000; 38:773-789
96. Parker SH, Jobe WE, Dennis MA, et al. US-guided automated large-core breast biopsy. *Radiology* 1993; 187:507-511.
97. Brem RF, Schoonjans M, Goodman SN, et al. Nonpalpable breast cancer: percutaneous diagnosis with 11- and 8-gauge stereotactic vacuum-assisted biopsy devices. *Radiology* 2001; 219:793-796
98. Reynolds HE, Poon CM, Goulet RJ, Lazaridis CL. Biopsy of breast microcalcifications using an 11-gauge directional vacuum-assisted device. *Am J Roentgenol* 1998; 171:611-613
99. Liberman L, Kaplan J, Van Zee KJ, et al. Bracketing wires for preoperative breast needle localization. *Am J Roentgenol*. 2001; 177:56-572
100. Tükel S. Palpe edilemeyen meme lezyonlarında biyopsi öncesi tel lokalizasyonu. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 1995; 1:425- 430
101. Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, editors. *Ceviri editörü: Sağlıkker Y. Harrison İc Hastalıkları Prensipleri (15. Edisyon)*. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004. S.2060-2075

102. Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. D Vitamininin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. Türk Klinik Biyokimya Dergisi, 2008; 6 (1), 23-31.
103. Black PN, Scragg R, Relationship Between Serum 25- Hydroxyvitamin D and Nutrition Examination Survey. Chest, 2005; 128 (6) ,3792-3798.
104. Holick MF. McCollum award lecture, vitamin D: new horizons for the 21st century. Am J Clin Nutr 1994; 60:619-30.
105. Holick MF. Vitamin D: a delightful health perspective. Nutr.Rev 2008; 66:182-194.
106. Trang H, Cole DE, Rubin LA, Pierrtos A, Siu S, Vieth R. Evidence that VD3 increases serum 25hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. Am J Clin Nutr 1998;68:854-858.
107. Nemere I, Carson F. Membrane receptors for steroid hormones:a case for spesific cell surface binding sites for vitamin D metabolites and estrogens. Biochem Biophys Res Com 1998; 248:442-9.
108. Norman AW. Receptors for 1,25(OH)2D3: past, present and future. J Bone Miner Res 1998; 13:1360-9.
109. De Luca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. FASEB J 2001; 15:2579-85.
110. Bouillon R, Cameliet G, Daci E, Seagart S, Verstuyf A. Vitamin D Metabolism and Action. Osteoporos Int 1998; 8:13-9.
111. El Sonbathy MR, Abdul-Gaffar NU. Vitamin D deficiency in veiled Kuwaiti women. Eur J Clin Nutr 1996 ; 315-318
112. Fonsec V, El Hazmi M, Tongia R, Abu- Aisha H H. Exposure to sunlight and Vitamin D deficiency in Saudi Arabian women. Postgrad Med J 1984; 60: 589-591
113. Güllü S, Erdoğan MF, Uysal AR, Başkal N, Kamel AN, Erdogan G. A potential risk for osteomalacia due to sociocultural lifestyle in Turkish women Endoc J 1998; 45 : 675-678
114. Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women J Endocrin Invest 2000; 23; 173-177
115. Cannell, J.J., Hollis, B.W., Zasloff, M., Heaney, R.P. Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency. Expert Opin. Pharmacother, 2008;9(1), 1-12

116. Kempker JA, Han JE, Tangpricha V, Ziegler TR, Martin GS Vitamin D and Sepsis an Emerging Relationship. *Dermato- Endocrinology*, 2012; 4(2),101-108.
117. Kochupillai N. The Physiology of Vitamin D: Current Concepts. *Indian J Med Res*, 2008; 127, 256-262.
118. Arslan D. Yaşlılarda oral ve parenteral D vitamininin etkisi: Prospektif çift kör plasebo kontrollü çalışma. Yandal uzmanlık tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, 2007
119. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1678-1688.
120. Cornish DA, Maluleke V, Mhlanga T An investigation into a possible relationship vitamin D hormone calcium and magnesium in a normal pigmented and rural black population in the Northern Province of South Africa . *Biofactors* 2000; 11; 35-38.
121. Bischoff – Ferrari HA, , Giovannuci E, Williett WC et al Estimation of optimal serum concentrations of 25hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006 ; 84: 18-28
122. Holick MF. Vitamin D: İmportance in the Prevention of Cancer Type 1 Diabetes, Heart Disease and Osteoporosis. *Am J Clin Nutr*, 2004; 79, 362-371.
123. White J.H. Vitamin D Signaling, Infectious Diseases and Regulation of Innate Immunity. *Infection and Immunity*, 2008; 76(9), 3837-3843.
124. Holick M.F. The Vitamin D Epidemic and its Health Consequences. *J Nutr*, 2005; 135, 2739-2748.
125. DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001; 15: 2579- 85.
126. Gallagher JC, Sai AJ. Vitamin D insufficiency, deficiency and bone health. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2630-3.
127. Kuchuc NO, Van Schoor NM, Pluijm SM, Chines A, Lips P. Vitamin D status, parathyroid function bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J Bone Miner Res* 2009; 24:693-701.

128. Bringhurst FR, Demoy MB, Kronenberg HM. Vitamin D. Williams Textbook of Endocrinology (Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS ed). Tenth edition. Philadelphia, Saunders Elsevier 2003; 1317-1323.
129. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring The evidence? Br J Nutr 2003; 89:552-572.
130. Deluca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr 2004; 80(suppl): 1689-1696.
131. Holick MF. Vitamin D status: Measurement, interpretation and clinical application. Ann Epidemiol 2009; 19(2):73-78.
132. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful Health perspective. Nutr Rev 2008; 66(10 Suppl 2): 182-194.
133. Dong Y, Pollock N, Stallman JIS, et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels in adolescents: race, season, adiposity, physical activity, and fitness. Pediatrics 2010; 125(6): 1104-1111.
134. Holick MF. The Dilemma: To screen or not to screen for 25-hydroxyvitamin D concentrations. Clinical Chemistry 2010; 56(5): 729-731.
135. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency: An important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1949-1956.
136. Holick MF, Chen TC. Vitamin D Deficiency: A Worldwide Problem with Health Consequences. Am J Clin Nutr, 2008; 87, 1080-1086.
137. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D Supplementation in Early Childhood and Risk of Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Arch Dis Child, 2008; 93, 512-517.
138. Özkan, B. (2010). Nutritional Rickets in Turkey. The Eurasian Journal of Medicine, 42, 86-91.
139. Pittas AG, Lau J, Hu F, Hughes DB. The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab, 2007; 92(6), 2017-2029.
140. Holick M.F. The Vitamin D Epidemic and its Health Consequences. J Nutr, 2005; 135, 2739-2748.
141. Mosekilde L. Vitamin D and The Elderly. Clinical Endocrinology, 2005; 62,265-281.

142. Kendrick J, Targher G, Smits G. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arteriosclerosis* 2009; 205:255-260.
143. Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998; 352:709-710.
144. Pilz S, Marz W, Wellnitz B. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3927-3935.
145. Mosekilde, L. (2005). Vitamin D and The Elderly. *Clinical Endocrinology*, 62, 265-281. 145
146. Yener, M. Kas İskelet Sistem Ağrısıyla Vitamin D Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg*, 2007; 14(4), 7-11.
147. Alemzadehi R, Kichler, J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in Obese Children and Adolescents: Relationship with Adiposity, Insulin Sensitivity and Season. *Metabolism-Clinical And Experimental*, 2008; 57(2), 183-191.
148. Buffington C, Walker B, Cowan G, Scruggs D. (1993). Vitamin D Deficiency in the Morbidly Obese. *Obesity Surgery*, 3, 421-424.
149. Özen Ş, Haspolat K. D Vitamini, Kalsiyum, Kemik Metabolizması ve Psikiyatrik Bozukluklar. *Klinik Psikiyatri*, 2003; 6, 102-113.
150. Lu'o'ng K, Ng'u'yen L. Role of Vitamin D in Parkinson's Disease. *Neurology*, 2011; 212, 134-145.
151. Gal-Moscovici A, Sprague SM: Role of Vitamin D deficiency in chronic kidney Disease. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 91-94
152. Zehnder D, Bland R, Williams MC, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (2):888-894
153. Tokmak F, Quack I, Schieren G, et al. High-dose cholecalciferol to correct vitamin D deficiency in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant* 2008; 23: 4016-4020
154. Taskapan H, Baysal O, Karahan D, Durmus B , Altay Z, Ulutas O: Vitamin D and muscle strength, functional and balance ability in peritoneal dialysis patients with vitamin D deficiency. *Clin Nephrol* 2011; 76 (2): 110-116

155. Mora JR, Iwata M, von Andri an UH. Vitamin effects on The immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:685–698.
156. Barnes PJ. New Concepts In Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annu Rev Med* 2003; 54:113.
157. Lewis SJ, Baker I, Smith GD. Meta-Analysis of Vitamin D Receptor Polymorphisms and PULmonary Tuberculosis Risk. *IJTLD* 2005; 9(10), 1174-1177.
158. Lumsden AS, Laphorn G, Swaminathan R, Milburn HJ. Reactivation of Tuberculosis and Vitamin D Deficiency: The Contribution of Diet and Exposure to Sunlight. *Thorax*, 2007; 62, 1003-1007.
159. Tsoukas CD, Provini DM, Manolagar SC. 1,25 Dihydroxyvitamin D3: a novel immunoregulatory hormone. *Science* 1984; 14:423-430.
160. Palomer X, Gonzalez-Clemente JM, Blanco-Vaca F. Role of vitamin D in The pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:185-197.
161. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease. *Exp Biol Med* 2004; 29: 1136-1142.
162. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and The immune system. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 suppl):1717-1720.
163. Lin WY, Wan L, Tsai CH. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with risk of Hashimoto's Thyroiditis in Chinese patients in Taiwan. *J Clin Lab Anal* 2006; 20:109-112.
164. Schwartz GG. Vitamin D and the epidemiology of prostate cancer. *Seminars in Dialysis* 2005; 18:276-89.
165. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and prevention of cancer.ready for prime time? (perspective). *N Engl J Med* 2011; 364: 1385.1387
166. Krishnan AV, Feldman D. Mechanisms of the anticancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2011; 51: 311.336
167. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signaling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 684.700

168. Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. *J ClinEndocrinol Metab* 2009; 94(1): 26.34
169. Fescanich D, Ma J, Fuchs CS, et al. Plasma vitamin D metabolites an the risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13:1502-8.
170. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney PH. Vitamin and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1586-91.
171. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the US due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 2002; 94:1867-75.
172. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 2012; 33(3): 456-492
173. Tangpricha V, Spina C, Yao M, Chen TC, Wolfe MM, Holick MF. Vitamin D deficiency enhances the growth of MC-26 colon cancer xenografts in Balb/c mice. *J Nutr* 2005; 135: 2350.2354
174. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155: 827.838
175. Rossi M, McLaughlin JK, Laggiou P, et al. Vitamin D intake and breast cancer risk: a case-control study in Italy. *Ann Oncol* 2009; 20: 374.378
176. Gul A, Sefik I, Maktav D, et al. Vitamin D Levels in Patients with Breast Cancer: Importance of Dressing Style *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014; 15 (3), 1357-1362
177. Tretli S, Schwartz GG, Torjesen PA, Røsbjerg TE. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D and survival in Norwegian patients with cancer of breast, colon, lung, and lymphoma: a populationbased study. *Cancer Causes Control*. 2012; 23:363–70.
178. Seung TL, Ye WJ, Young JS, et al. Association between alterations in the serum 25-hydroxyvitamin d status during follow-up and breast cancer patient prognosis. *AsianPac J CancerPrev*. 2015;16(6):2507-13.
179. Kim Y, Ye J. Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels, and breast cancer risk mortality: a meta-analysis *Br J Cancer*. 2014 May 27;110(11):2772-84.

180. Catharine R, JoAnn EM, Steven AA, et al. Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jan; 96(1): 53–58
181. John F. Aloia Clinical Review: The 2011 Report on Dietary Reference Intake for Vitamin D: Where Do We Go From Here? JCEM 2011;96:2987-2996
182. Holick MF, Clinical Practice Guideline: Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline JCEM 2011;96: 1911-1930
183. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for Health. Mayo Clin Proc 2006; 81:353-373.
184. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol 2005; 289: F8-F28, K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003; 42(Suppl 3):1-201.55-58.
185. Şahin Z, Kumbasar F, Yiğit S, Yaman V, Turhan B, Kartal İ. Kış Mevsiminde D Vitamini Düzeyi Üzerine Giyim Tarzının Etkisi. Türk Osteoporoz Dergisi, 2011; 17, 6-9.
186. Yener, M. Kas İskelet Sistem Ağrısıyla Vitamin D Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg, 2007; 14(4), 7-11.
187. İnci İ, Bozkaya G, Gedizlioğlu M. Et al. Erken Evre Parkinson Hastalarında D Vitamini Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi, 2012 ; 15(1), 7-11
188. Neuhouser ML, Sorensen B, Hollis BW, et al. Vitamin D insufficiency in a multiethnic cohort of breast cancer survivors. Am J Clin Nutr, 2008; 88, 133-9.
189. Song Y, Lara ES, Amy EM et al. Pretreatment serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and breast cancer prognostic characteristics: a case-control and a case-series study. PLoS One, 2011; 6, e17251.
190. Kermani IA, Kojidi HT, Gharamaleki JV, et al. Association of serum level of 25 hydroxy-vitamin D with prognostic factors for breast cancer. AsianPac J Cancer Prev, 2011; 12, 1381-4
191. Forests, K.Z., Stuhldreher, W.L. Prevalence and Correlates of Vitamin D Deficiency in US Adults. Nutrition Research, 2011; 31(1), 48-54

192. Hatse S, Lambrechts D, Verstuyf A et al. Vitamin D status at breast cancer diagnosis: correlation with tumor characteristics, disease outcome, and genetic determinants of vitamin D insufficiency. *Carcinogenesis*, 33, 1319-26.
193. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Koo J, Hood N. Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer. *J. Clin. Oncol.*,2009; 27, 3757–3763.
194. Adriana V, Rachel BB, Anita A, et al. Associations of serum 25-Hydroxyvitamin D with overall and Breast cancer-specific mortality in a multi-ethnic cohort of Breast cancer survivors *Cancer Causes Control*. 2013 April ; 24(4): 759–767
195. Palmieri C, MacGregor T, Girgis S, Vigushin D. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in early and advanced breast cancer. *J Clin Pathol*, 2006; 59, 1334-6.
196. Khan QJ, Reddy PS, Kimler BF, et al. Effect of vitamin D supplementation of serum 25-hydroxy vitamin D levels, joint pain, and fatigue in women starting adjuvant letrozole treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2010; 119, 111-8.
197. Freedman OC, Goodwin PJ. The Role of Vitamin D in Breast Cancer Recurrence. *Am Soc Clin Oncolo*,2009; 1, 79-83.
198. Gannage-Yared MH, Maalouf G, Khalife S, et al. Prevalence and predictors of vitamin D inadequacy amongst Lebanese osteoporotic women. *Br J Nutr*, 101, 487-91.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	:Amerika Birleşik Devleti
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
AMI	: Akut myokart infarktüsü
AMP	: Antimikrobiyal peptit
BRCA-1	: Breast cancer antigen-1
BRCA-2	: Breast cancer antigen-2
BI-RADS	: Amerikan Radyoloji Koleji tarafından geliştirilen meme görüntüleme, raporlandırma ve veri sistemi
BLES	: Breast Lesion Excision System
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DCIS	: Duktal karsinoma in situ
ER	: Östrojen reseptörü
FISH	: Floresan in situ hibridizasyon
HRT	: Hormon replasman tedavisi
HER 2	: Human epidermal growth faktör reseptörü 2
hCAP-18	: İnsan katelisinin antimikrobiyal peptid-18
IFN-γ	: İnterferon-γ
IL	: İnterlökin
IDC	: İntraduktal karsinom
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
KT	: Kemoterapi
KİB	: Kalın iğne biyopsisi
LCIS	: Lobüler karsinoma in situ
LVİ	: Lenfovaskular invazyon
M	: Uzak metastaz
MG	: Mamografi
MED	: Minimum eritem dozu
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MKC	: Meme koruyucu cerrahi

MS	: Multipl skleroz
N	: Lenf nodu metastazı
NIH	: National Institute of Health
OKS	: Oral Kontraseptif
PET/BT	: Pozitron emisyon tomografisi
PNİ	: Perinöral invazyon
PR	: Progesteron reseptörü
PTH	: Paratiroid hormon
RF	: Radyofrekans
RT	: Radyoterapi
SMG	: Sintimamografi
SPF	: Sun protective factor
T	: Tümör boyutu
TB	: Tüberküloz
TLR	: Toll-like reseptör
USG	: Ultrasonografi
UVB	: Ultraviyole B
UVR	: Ultraviyole radyasyonu
VD	: Vitamin D
VD2	: Ergokalsiferol
VD3	: Kolekalsiferol
VDB	: Vakum Destekli Biyopsi
VDBP	: Vitamin D bağlayıcı protein
VDR	: Vitamin D reseptörü
7DHKK	: 7-dehidrokolekalsiferol
25OH D3	: 25 hidroksivitamin D3

TABLULAR DİZİNİ

Tablolar		Sayfa No.
Tablo 1	Meme malignitelerinin histopatolojik sınıflaması	14
Tablo 2	İnvaziv meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler	17
Tablo 3	Meme kanseri TNM sınıflandırması	21
Tablo 4	Meme kanseri evrelemesi	23
Tablo 5	Vitamin D Eksikliği Nedenleri	32
Tablo 6	Serum 25(OH)D3 Düzeyinin Değerlendirilmesi	35
Tablo 7	Hastaların özellikleri	50

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafikler		Sayfa No.
Grafik 1	Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları	9
Grafik 2	Tüm Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları	10
Grafik 3	Meme Kanseri Evrelerinin Yüzde Dağılımları	11
Grafik 4	Evrelere göre hasta sayıları	46
Grafik 5	Hastaların greydlere göre dağılımı	47
Grafik 6	Hasta ve kontrol grubunun D vitamin düzeyleri	47
Grafik 7	D vitamin eksikliği olan hastaların LVI ve PNI durumu	48
Grafik 8	Hastaların menopoz durumlarına göre dağılımı	48
Grafik 9	Hastaların hormon reseptörü ve CERBB2 dağılımı	49
Grafik 10	Kaplan –Meier sağkalım eğrisi	51